

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC

**MÉMOIRE PRÉSENTÉ À
L'UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À TROIS-RIVIÈRES**

**COMME EXIGENCE PARTIELLE
DE LA MAÎTRISE EN BIOPHYSIQUE ET BIOLOGIE CELLULAIRES**

**PAR
VALÉRIE CHARBONNEAU**

**CARACTÉRISATION DES CONNEXIONS DU CORTEX VISUEL PRIMAIRE
CHEZ DEUX MODÈLES DE SOURIS AVEUGLES**

JANVIER 2011

Université du Québec à Trois-Rivières

Service de la bibliothèque

Avertissement

L'auteur de ce mémoire ou de cette thèse a autorisé l'Université du Québec à Trois-Rivières à diffuser, à des fins non lucratives, une copie de son mémoire ou de sa thèse.

Cette diffusion n'entraîne pas une renonciation de la part de l'auteur à ses droits de propriété intellectuelle, incluant le droit d'auteur, sur ce mémoire ou cette thèse. Notamment, la reproduction ou la publication de la totalité ou d'une partie importante de ce mémoire ou de cette thèse requiert son autorisation.

« L'homme devrait savoir que la joie, le plaisir, le rire et le divertissement, le chagrin, la peine, le découragement et les larmes ne peuvent venir que du cerveau. Ainsi, de façon singulière, nous acquérons sagesse et connaissance, nous pouvons voir et entendre, apprécier ce qui est intelligent ou sot, ce que sont le bien et le mal, ce qui est doux et ce qui est sans saveur... C'est à cause du même organe que l'on peut devenir fou et dément et que la peur et l'angoisse nous assaillent... Tout ceci se passe quand le cerveau est malade... Je considère donc que le cerveau exerce le plus grand pouvoir sur l'homme. »

Hippocrate. La maladie sacrée (IV^e siècle av. J-C)

AVANT PROPOS

La vie est un défi. La vivre pleinement en est un autre. Pour tout dire, cette maîtrise a été un défi du début à la fin. À certains moments, les tâches que je me suis imposées m'apparaissaient telle une montagne que je devais soulever. Un jour, je suis tombée sur une citation de Boris Vian : « À quoi bon soulever les montagnes quand il est si simple de passer par-dessus? ». J'ai alors compris que je devais travailler plus fort afin de traverser les dures épreuves qui ont parsemé les quatre ans de cette recherche. Pour remettre mes idées à neuf, changer d'air et refaire le plein d'énergie, à plusieurs reprises j'ai dû parcourir plusieurs km sur de longs sentiers de randonnée pédestre dans les forêts de notre territoire québécois. Ces escapades en nature m'étaient rendues essentielles. C'est ainsi que j'ai compris qu'il était bien plus facile de passer par-dessus les Chic-Chocs de la Gaspésie, les Mont-Valin du Saguenay et les paysages de Charlevoix, que d'essayer de soulever les montagnes de notre conscience qui nous rendent la vie difficile et parsemée d'embûches.

Mon parcours a débuté en septembre 2006 où j'ai commencé ma maîtrise dans le laboratoire de Denis Boire et Gilles Bronchti. Je ne connaissais rien sur les neurosciences sauf les quelques notions apprises dans les cours de physiologie. À ce moment-là, je n'avais pas mesuré l'ampleur de tous les défis qui m'attendaient : revue de littérature, demande de bourses, cours obligatoires, congrès nationaux et internationaux, dates d'échéance à respecter... mais j'ai survécu. Septembre 2008, conjointement à la maîtrise de recherche à l'UQTR j'ai commencé une formation en physiothérapie à l'Université Laval dans un continuum baccalauréat-maîtrise d'une durée de cinq ans. Pendant un peu plus de deux ans, j'ai été en double inscription dans deux universités à la fois... et j'ai survécu.

Plusieurs personnes m'ont accompagnée durant ce long parcours. En premier lieu, mes directeurs de recherche Denis Boire et Gilles Bronchti, passionnés par leur travail, ils m'ont permis de m'accomplir jusqu'au bout. Nicole Chabot, la doyenne de l'équipe, c'est aussi la maman du groupe et la solution à nos problèmes. Robin Tremblay, autant passionné que nos directeurs de recherche, il ira loin. Marie-Eve Laramée, ambitieuse et

débrouillarde, elle a soif de connaissances et est souvent rendue en stage/formation aux quatre coins de la planète. Elle aussi ira loin. Sonia Guillemette, deuxième maman du groupe, ses sourires chaleureux et ses rires sincères rendaient la vie agréable au labo. Virginie Boucher, dévouée à m'aider lorsque mes projets m'aveuglaient, une belle connexion réciproque s'est amplifiée. De nombreux stagiaires : Kelly F. Francisque, Karyne Arseneault, Jean-François Richard, Annie Gagnon, avec qui j'ai eu bien du plaisir à mener mes projets à terme. Je dis merci aux nombreuses techniciennes à l'animalerie : Rolande Caron, Nadia Desnoyers, Élane de Repentigny, Marie-Eve Lemire, Sonia Gauthier, qui ont su s'occuper de mes souris aussi bien que de moi. Un gros merci à ma famille, Sylvie, Richard, Olivier et William, qui ont su me remettre dans le droit chemin quand j'en avais besoin. Finalement, je ne pourrais assez remercier mes amis Amélie, Véronique, Josée, Francis, Dany, Annick et Alex, car ils ont été pour moi une véritable source d'inspiration. Sans oublier mes précieuses amies en physiothérapie qui m'ont encouragée à terminer ce que j'avais commencé : Andréanne, Lysanne, Marie-Lou et Marie-Philippe.

Je sais que durant les prochaines années j'aurai d'autres montagnes à franchir. J'espère que j'aurai le même courage et la même détermination que j'ai eus tout au long de ma maîtrise. Un défi que je m'étais imposée, un défi que j'ai accompli, j'en ressors gagnante et j'en suis fière.

RÉSUMÉ

Le sujet de cette étude repose sur l'identification et la comparaison des projections afférentes du cortex visuel primaire chez la souris mutante ZRDCT anophtalme et les souris C57BL/6 voyante et énucléée. Jusqu'à tout récemment, les cortex sensoriels primaires étaient connus pour recevoir des influx provenant de la même modalité. Cependant de nouvelles découvertes montrent des connexions entre les cortex sensoriels primaires. Par exemple, chez le macaque, des projections entre les aires primaires visuelles et auditives ont été démontrées. Des projections entre l'aire auditive primaire et les aires primaires visuelle, olfactive et somesthésique ont aussi été observées chez la gerbille de Mongolie. Chez la souris, seulement quelques études ont démontré la présence de connexions hétéromodales en faible quantité. Nous voulons donc tester comme première hypothèse que l'aire visuelle primaire de la souris voyante reçoit plusieurs afférences en provenance d'aires sensorielles primaires non-visuelles. De plus, il a été démontré que la perte précoce de la vue chez des sujets humains peut mener à l'activation du cortex visuel primaire par des stimuli auditif et tactile. Cette activation intermodale pourrait survenir selon trois mécanismes : 1- le démasquage de connexions déjà présentes, 2- l'apparition de nouvelles connexions corticales et/ou 3- le renforcement des connexions intermodales existantes. Une utilisation des lobes occipitaux lors de l'exécution de tâches non-visuelles a aussi été observée chez des humains normaux privés de vision. Ceci suggère que le cortex visuel primaire de sujets voyants reçoit des afférences soit d'aires multisensorielles associatives ou d'aires sensorielles primaires dédiées à une autre modalité. Deux types de connexions sont principalement étudiés, les connexions « feedforward » et les « feedback ». Les projections de type « feedforward » seraient impliquées dans la distribution des informations sensorielles vers d'autres aires corticales. Les projections de type « feedback » seraient quant à elles impliquées dans la modulation des informations sensorielles transportées par les projections « feedforward ». Dans cette étude, les afférences corticales et sous-corticales de l'aire visuelle primaire ont été investiguées pour tester une autre hypothèse stipulant que le cortex visuel des souris aveugles a la capacité de recevoir des influx provenant d'aires sensorielles et de structures sous-

corticales non-visuelles et qu'il existe une différence dans la quantité ou le type de projections entre les souris voyantes, énucléées et anophtalmes. Pour se faire, des injections de traceurs neuronaux rétrogrades (le dextran biotine et la sous-unité B de la toxine du choléra) ont été faites dans l'aire visuelle primaire de nos trois modèles animaux. Les corps cellulaires rétrogradement marqués ont été cartographiés et une analyse quantitative de la distribution laminaire de ces cellules a été effectuée. Les résultats démontrent, chez tous les groupes animaux, des connexions directes de type « feedback » entre l'aire visuelle primaire et les autres aires primaires sensorielles non-visuelles, les aires motrices et les aires associatives. De plus, aucune différence dans le nombre ou le type de projections n'a été aperçue chez nos trois modèles animaux. Toutefois, une nouvelle voie hétéromodale a été démontrée ici chez les souris anophtalmes: en effet, suite à des injections de traceur antérograde dans le cortex auditif primaire, des projections descendantes de A1 vers le corps géniculé latéral, principal noyau visuel du thalamus, le même noyau qui reçoit les fibres auditives du collicule inférieur. Ainsi, les afférences auditives vers le thalamus visuel seraient ainsi considérablement renforcées. De plus, cette étude vient confirmer l'hypothèse que les afférences provenant de différentes modalités s'intègrent dans les aires sensorielles primaires chez toutes les souris, voyantes ou aveugles, et peuvent ainsi permettre un traitement de l'information multisensorielle à ce niveau. Ceci est en accord avec d'autres études qui démontrent qu'une intégration multimodale existe déjà à ce niveau hiérarchique du cortex cérébral. Une des particularités de ces travaux est que très peu d'articles retrouvés dans la littérature comparent l'effet d'une déprivation précoce et tardive chez le même modèle animal dans une étude de traçage. Dans la littérature, plusieurs ouvrages ont démontrés certaines des connexions démontrées dans ce mémoire, mais aucune étude n'a trouvé une connectivité aussi étendue que dans la présente étude.

Mots clés : anophtalme, cécité, souris, plasticité, intermodalité, connexion cortico-corticale, cortex sensoriel, dextran-biotine, sous-unité B de la toxine du choléra

TABLE DES MATIÈRES

AVANT PROPOS	III
RÉSUMÉ.....	V
TABLE DES MATIÈRES	VII
LISTE DES TABLEAUX.....	IX
LISTE DES FIGURES	X
LISTE DES SYMBOLES ET ABRÉVIATIONS.....	XI
CHAPITRE 1.....	1
INTRODUCTION	1
1.1 Généralité sur les aveugles.....	1
1.2 Le cortex cérébral humain.....	2
1.2.1 Organisation laminaire et cytoarchitecture corticale.....	2
1.3 Le cortex cérébral des rongeurs	5
1.3.1 Les aires corticales du rongeur	6
1.3.1.1 Région occipitale	7
1.3.1.2 Région temporale.....	13
1.3.1.3 Région pariétale	14
1.3.1.4 Région frontale	16
1.3.1.5 Autres régions.....	17
1.4 Direction de l'information : Types de connexions neuronales	20
1.5 Interaction multisensorielle	23
1.5.1 Études d'imagerie.....	25
1.5.2 Études d'électrophysiologie	26
1.5.3 Études anatomiques	27
1.5.4 Rôles des connexions entre cortex de bas niveau hiérarchique.....	29
1.6 Plasticité du système nerveux	30
1.6.1 Plasticité intramodale et intermodale	30
1.6.2 Mécanismes anatomiques de plasticité entre modalités sensorielles	32
1.6.2.1 Modifications sous-corticales	32

1.6.2.2	Modifications corticales.....	33
1.6.3	Provenance des changements anatomiques	34
1.6.4	Période critique.....	35
1.7	Modèles animaux utilisés.....	36
1.7.1	La souris ZRDCT/An	37
1.7.2	La souris C57BL/6 voyante et énucléée.....	38
1.7.3	Expériences antérieures sur nos modèles animaux	39
1.8	Considérations méthodologiques	40
1.8.1	Traçage neuronal	40
1.8.1.1	Transports antérograde et rétrograde	41
1.8.1.2	Dextran-biotine aminé	44
1.8.1.3	Sous-unité B de la toxine du cholera	46
1.8.2	Microscopie et analyse des résultats.....	48
1.9	Objectifs de la recherche	51
1.9.1	Objectifs spécifiques	51
1.9.2	Importance et originalité de la recherche	53
CHAPITRE 2	54
ARTICLE	54
CHAPITRE 3	98
DISCUSSION ET CONCLUSION	98
BIBLIOGRAPHIE	107
ANNEXES	127
ANNEXE A	127
ANNEXE B	129

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.1 : Correspondances approximatives des aires corticales chez la souris et le rat selon différents chercheurs	6
--	---

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1 : Cytoarchitecture des aires associative, motrice et visuelle primaire	3
Figure 1.2 : Aires cytoarchitectoniques de Brodmann.....	4
Figure 1.3 : Localisation des aires primaires chez l’homme et le rat.....	7
Figure 1.4 : Carte des aires corticales chez la souris selon Caviness (1975).....	9
Figure 1.5 : Carte des aires visuelles chez la souris selon Schuett et al. (2002).....	10
Figure 1.6 : Carte des aires visuelles chez la souris selon Van der Gucht et al. (2007)	11
Figure 1.7 : Carte des aires visuelle chez la souris selon Wang & Burkhalter (2007).....	12
Figure 1.8 : Le champ de tonneaux des rongeurs.....	15
Figure 1.9 : Modèle hiérarchique du système visuel chez le primate	21
Figure 1.10 : Projections « feedforward » et « feedback » d’après la distribution des cellules marquées.....	22
Figure 1.11 : Tâche de discrimination sonore chez l’aveugle.....	31
Figure 1.12 : Patron de connexions des modèles animaux	40
Figure 1.13 : Transport axonal rétrograde et antérograde.....	42
Figure 1.14 : Neurone marqué au DBA 3000.	45
Figure 1.15 : Neurone marqué avec la CTb	47
Figure 1.16 : Traçage du contour de la coupe	48
Figure 1.17 : Cartographie des cellules marquées à la CTb.....	49
Figure 1.18 : Délimitation des aires corticales et structures sous-corticales.....	50
Figure 1.19 : Délimitation des régions supra- et infra-granulaire	51
Figure 3.1 : Hypothèses anatomiques de plasticité suite à une déprivation visuelle	102
Figure 3.2 : Nouvelle voie d’activation des aires visuelles.....	104
Figure 3.3 : Projections de Au vers CGLd chez la souris ZRDCT/An	105

LISTE DES SYMBOLES ET ABRÉVIATIONS

A1	Aire auditive primaire
Au	Aires auditives
AuD	Aire auditive dorsale
AuV	Aire auditive ventrale
AD	Noyau thalamique antérodorsal
AM	Noyau thalamique antéromédial
Amyg	Noyaux amygdalaires
AV	Noyau thalamique antéroventral
B	Noyau basal de Meynart
Cg	Cortex cingulaire
CGLd	Corps géniculé latéral dorsal
CGM	Corps géniculé médian
CGMd	Corps géniculé médian dorsal
CGMm	Corps géniculé médio médial
CGMv	Corps géniculé médian ventral
CI	Collicule inférieur
Cl	Clastrum
CL	Noyau thalamique centrolatéral
CM	Noyau thalamique centromédial
CS	Collicule supérieur
CTb	Sous-unité B de la toxine du choléra
DAB	3,3-diaminobenzidine
DBA	Dextran-biotine aminé
E	Jour embryonnaire
Ect	Cortex ectorhinal
Ent	Cortex entorhinal
Fr2	Cortex agranulaire médial
HDB	Segment horizontal de la bande diagonale de Broca
Hyp	Hypothalamus

IAM	Noyau thalamique interantéromédial
Ins	Cortex insulaire
IRMf	Imagerie par resonance magnétique fonctionnelle
LD	Noyau thalamique latérodorsal
LP	Noyau latéral postérieur
LPO	Aire latérale préoptique
LSI	Noyau septal latéral, partie intermédiaire
M	Cortex moteur
M1	Aire motrice primaire
M2	Aire motrice secondaire
Mam	Noyaux mamillaires
MDL	Noyau thalamique médiodorsal, partie latérale
NDS	« Normal donkey serum »
Orb	Cortex orbital
P	Jour postnatal
PC	Noyau thalamique paracentral
PF	Noyau thalamique parafasciculaire
Pir	Cortex piriforme
PLi	Noyau thalamique postérieur limitans
Po	Noyau postérieur
PPC	Cortex pariétal postérieur
PRh	Cortex périrhinal
PtA	Cortex pariétal associatif
PV	Noyau thalamique paraventriculaire
Re	Noyau thalamique réuniens
Rh	Noyau thalamique rhomboïde
RS	Cortex rétrosplénial
RSA	Cortex rétrosplénial agranulaire
RSG	Cortex rétrosplénial granulaire
Rt	Noyau thalamique réticulaire
S1	Aire somesthésique primaire

S2	Aire somesthésique secondaire
SG	Noyau supragéniculé
Som	Cortex somesthésique
Sub	Noyau thalamique submedius
TeA	Cortex temporal associatif
V1	Aire visuelle primaire
V2	Aires visuelles secondaires
V2L	Aire visuelle secondaire latérale
V2M	Aire visuelle secondaire médiale
VA	Noyau thalamique ventral antérieur
VDB	Segment horizontal de la bande diagonale de Broca
VL	Noyau thalamique ventral latéral
VM	Noyau thalamique ventral médial
VP	Noyau thalamique ventral postérieur
VPM	Noyau thalamique ventral postéromédial
VPL	Noyau thalamique ventral postérolatéral
ZI	Zona incerta

CHAPITRE 1

INTRODUCTION

1.1 Généralité sur les aveugles

Il existe une croyance populaire selon laquelle les aveugles sont dotés de capacités tactiles et auditives supérieures à celles des voyants. En effet, ils ont une meilleure discrimination tactile (Cohen et al., 1997; Goldreich et Kanics, 2003; Pascual-Leone et Torres, 1993; Van Boven et al., 2000), une meilleure localisation sonore (Lessard et al., 1998; Roder et al., 1999; Voss et al., 2004) et ils font un traitement plus rapide de l'information auditive (Doucet et al., 2005; Gougoux et al., 2004; Liotti et al., 1998; Manjunath et al., 1998). Par contre, leurs fonctions auditives de base, tels le seuil de détection et la discrimination des fréquences, ne montrent pas d'amélioration comparativement à la personne voyante (Niemeyer et Starlinger, 1981a; Niemeyer et Starlinger, 1981b). Des études d'imagerie ont démontré une activation des aires corticales occipitales, normalement visuelles, lors de tâches auditives ou somesthésiques (Leclerc et al., 2000; Sadato et al., 1996; Sadato et al., 2004). Ces études suggèrent qu'il y a des modifications des connexions synaptiques du cortex visuel (Bavelier et Neville, 2002). De plus, l'utilité de ces nouvelles réorganisations corticales a été démontrée. Par exemple, le « brouillage » du cortex visuel par une stimulation magnétique transcranienne perturbe la lecture du braille chez l'aveugle, démontrant ainsi une reprise somesthésique fonctionnelle de l'écorce occipitale (Cohen et al., 1997). Des différences fonctionnelles sont présentes chez les gens ayant perdu la vue très tôt comparativement à une perte de la vue plus tardive (Amedi et al., 2003; Buchel et al., 1998; Cohen et al., 1997; Cohen et al., 1999; Voss et al., 2006; Voss et al., 2008). Par exemple, une stimulation auditive chez l'aveugle tardif active le cortex visuel à une intensité moindre que chez l'aveugle précoce (Voss et al., 2006). En utilisant deux modèles de souris ayant perdu la vue à des moments différents, cette étude nous permettra de savoir quelle est la connectivité responsable de l'activation différente du cortex visuel chez l'aveugle

précoce et tardif. Mais avant d'aller plus loin dans l'explication de cette problématique et dans la description des résultats de ces travaux, voyons d'abord à quoi ressemble le cortex cérébral de l'humain.

1.2 Le cortex cérébral humain

Le manteau cérébral est constitué principalement (90%) d'un cortex à six couches nommé néocortex. Le reste est un cortex plus primitif appelé allocortex. Il contient de trois à six couches corticales dépendamment de sa localisation. Il est composé (i) du mésocortex, comprenant le cortex cingulaire et une portion du gyrus parahippocampique (Mendoza et Foundas, 2008); (ii) du paléocortex, 4 à 6 couches cellulaires, comprenant le système olfactif (bulbes, cortex prépiriforme, piriforme, entorhinal); (iii) l'archicortex à 3 couches, composé de l'hippocampe et du gyrus denté. Dans ce mémoire, il sera surtout question du néocortex.

1.2.1 Organisation laminaire et cytoarchitecture corticale

Le néocortex contient six couches qui ont des caractéristiques anatomiques et fonctionnelles qui leur sont propres. Elles sont généralement partagées en couche supra-grulaire (I, II, III), granulaire (IV) et infra-grulaire (V, VI) (Nieuwenhuys et al., 2008). La couche I (*lamina molecularis* ou *zonalis*), située directement sous la pie-mère, dite agrulaire, acellulaire ou moléculaire, est surtout constituée de neuropile et de quelques cellules horizontales. Les couches II (*lamina granularis externa*) et III (*lamina pyramidalis externa*) contiennent surtout les corps cellulaires de petits neurones pyramidaux servant à faire des connexions de courtes distances et aussi des corps cellulaires de petits neurones pyramidaux associatifs destinés aux projections calleuses et cortico-corticales. Ensuite, la couche IV (*lamina granularis interna*) est composée d'une forte proportion de neurones étoilés ayant une arborisation dendritique dense et restreinte lui donnant un aspect granulaire. Les projections thalamocorticales arrivent principalement dans cette couche. Le rôle principal des cellules de la couche IV est de

transmettre l'information sensorielle afférente aux neurones corticaux avoisinants ainsi qu'à ceux des couches II et III, supragranulaires. La couche V (*lamina pyramidalis interna*) et, à un degré moindre, la couche VI (*lamina multiformis*), sont plutôt caractérisées par une importante proportion de neurones pyramidaux dont les axones, en règle générale, quittent le cortex et projettent vers le thalamus, les collicules supérieurs et inférieurs, les noyaux basaux, le tronc cérébral et la moelle épinière. De ces couches partent aussi des projections corticales calleuses.

L'importance relative de chacune des couches varie selon la fonction corticale (figure 1.1). Dans un cortex sensoriel primaire, l'importance des afférences thalamiques se manifeste par une couche IV prédominante. Au contraire, dans un cortex moteur primaire, l'abondance de cellules dont les axones quittent le cortex se manifeste par une importante couche V. Les cortex associatifs, spécialisés dans les connexions entre les aires corticales, ont des couches II et III plus épaisses. Il est donc possible sur la base de la cytoarchitecture de différencier les aires corticales.

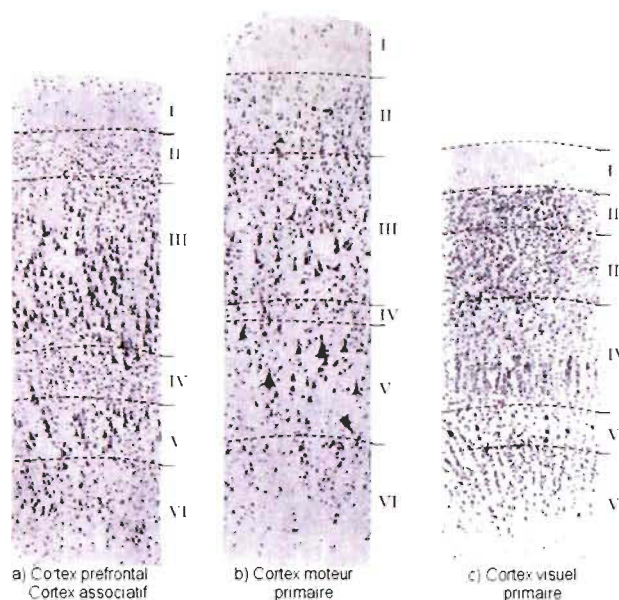


Figure 1.1 : Cytoarchitecture des aires associative, motrice et visuelle primaire
L'épaisseur de chacune des couches varie selon la fonction corticale (Blumenfeld, 2002)

Certains scientifiques ont particulièrement travaillé sur cet aspect du cortex en tentant de différencier les aires. Les plus reconnus dans le domaine sont Campbell, Brodmann, von Economo & Koskinas, Bailey & von Bonin et Sarkissov (Zilles et Amunts, 2010). Chacun d'eux a produit une carte cytoarchitectonique du cortex cérébral humain. Dans chacune de ces cartes, le cortex est divisé en un nombre d'aires corticales juxtaposées formant à leur tour des lobes. La carte la plus utilisée de nos jours est celle de Brodmann (figure 1.2).

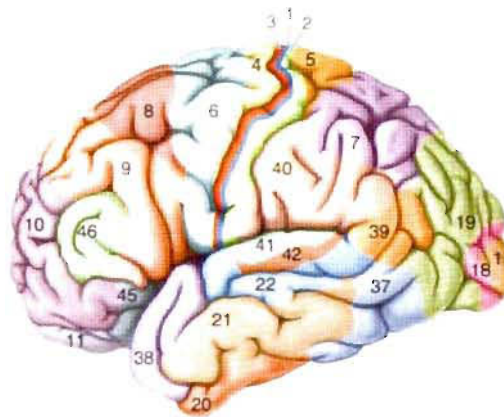


Figure 1.2 : Aires cytoarchitectoniques de Brodmann

Le cortex cérébral humain est divisé en 44 aires cytoarchitectoniques différentes (Bear et al., 2007)

Au début du vingtième siècle, Korbinian Brodmann consacra sa carrière à l'analyse des régions corticales cytoarchitectoniques. Bien qu'il distingue 44 aires cytoarchitectoniques, chaque aire porte un chiffre de 1 à 52 (figure 1.2). Les aires 13 à 16 ainsi que 48 à 51 sont inexistantes chez l'humain et ont plutôt été identifiées chez des primates (Nieuwenhuys et al., 2008). Ces régions furent identifiées sans que l'on connaisse leur importance fonctionnelle. Par la suite, les études de lésions d'une ou de plusieurs aires corticales ainsi que les études électrophysiologiques faites chez l'homme ou chez des animaux de laboratoires ont pu mettre en évidence les différences fonctionnelles entre les aires.

Puisque ce travail a été exécuté chez la souris, voyons maintenant plus en détail la parcellisation corticale chez les rongeurs. Tout d'abord, une revue de différents travaux des chercheurs qui ont travaillé sur la description des aires corticales chez les rongeurs sera présentée, puis suivra une étude détaillée des aires corticales qui composent leurs lobes.

1.3 Le cortex cérébral des rongeurs

La première description des aires corticales chez le rat a vu le jour dans les années 1940 par Krieg. Puisque la cytoarchitecture corticale semblait similaire entre l'humain et les rongeurs, Krieg a essayé d'identifier des régions corticales chez le rat et d'en déterminer la correspondance chez l'humain. La carte cytoarchitectonique qu'il a décrite chez le rat utilise la nomenclature de Brodmann (Krieg, 1946), ce qui rendrait les comparaisons plus faciles entre humain et rongeur. Par contre, dans les faits, la comparaison du cortex entre les rats et les humains n'est pas simple puisqu'il ne semble pas toujours y avoir de correspondances entre les aires malgré les similitudes cytoarchitectoniques.

D'après les critères cytoarchitectoniques et en se basant sur les travaux de Krieg, Caviness a par la suite tenté de délimiter les aires corticales chez la souris (Caviness, 1975). Les aires qu'il a délimitées ne correspondent pas toujours avec celle de Krieg.

Plus récemment, Zilles et ses collaborateurs ont élaboré une carte corticale du rat en se basant sur l'analyse par ordinateur des densités cellulaires et de la densité de la myéline (Zilles, 1986; Zilles, 1990). En plus du fait que des aires ne correspondent pas toujours avec celles de Krieg et Caviness, leur nomenclature est différente. D'autres chercheurs tels que Paxinos se basent sur la cytoarchitecture révélée après des colorations au violet de crésyl ou à l'acétylcholinestérase pour délimiter les aires corticales chez des rongeurs comme le rat et la souris (Franklin et Paxinos, 2007; Paxinos et Watson, 1986). Encore une fois, leur nomenclature ainsi que certains aspects de la parcellisation sont différentes de celles utilisées par Krieg, Caviness et Zilles. Puisque dans différents ouvrages plusieurs noms peuvent être donnés à une même structure, il est utile de tenter de tracer

les correspondances entre les différents schémas de parcellisation et les différentes nomenclatures utilisées pour désigner les aires corticales. Le tableau 1.1 donne un aperçu des principales cartes corticales et leurs correspondances. Il est à noter que dans ce tableau, Zilles et Krieg ont travaillé sur le rat alors que Caviness et Paxinos ont travaillé sur la souris. De plus, les correspondances faites dans ce tableau ne sont pas définitives et ne sont qu'une approximation.

Tableau 1.1 : Correspondances approximatives des aires corticales chez la souris et le rat selon différents chercheurs

<i>Régions / Chercheurs</i>	Krieg	Caviness	Paxinos	Zilles
Frontale	6, 8, 10, 11	6, 8, 10	M1, M2, Fr3	Fr1, Fr2, Fr3
Temporale	41	41	Au1	Te1
	20, 36	22, 36	AuV, AuD, TeA	Te2, Te3
Occipitale	17	17	V1	Oc1
	18	18b	V2M	Oc2M
	18a + 7	18a	V2L + PtA	Oc2L
Pariétale	3, 1, 2	3, 1, (2)?	S1	Par1
		40	S2	Par2
	7	18a antérieur	PtA	Oc2 antérieur
	40	40	S2	Par2
	39	2	S1	Par1
Insulaire	14	14	AID, AIV, AIP	AID, AIV, AIP
Cingulaire	23, 24, 32	24, 25	Cg1, Cg2, PrL	Cg1, Cg2, Cg3
	29b, 29c	29b, 29c	RSG	RSG
	29d	29d	RSA	RSA
Pyriforme	51	51	Pir	Pir
Périrhinale	35, 36	35, 36	PRh + Ect	PRh
Orbitale	51	*	LO, VO, MO, DLO	VLO, LO

* Aucune correspondance suggérée

1.3.1 Les aires corticales du rongeur

Le néocortex des rongeurs est composé de six couches tout comme celui de l'humain. Les aires qui le composent ont une topographie semblable à celle observée chez l'humain. Même si l'écorce cérébrale n'est pas composée de lobes distincts, on associe les différentes aires corticales aux mêmes lobes que chez l'humain (par exemple, les aires motrices sont frontales, les aires somesthésiques, pariétales, les visuelles

occipitales et les auditives temporales). Contrairement à l'humain où les aires associatives occupent une grande place, la majorité du cortex des rongeurs est constituée d'aires sensorielles et motrices primaires (figure 1.3). Voyons maintenant la diversité des aires qui composent les lobes chez les rongeurs et leurs particularités.

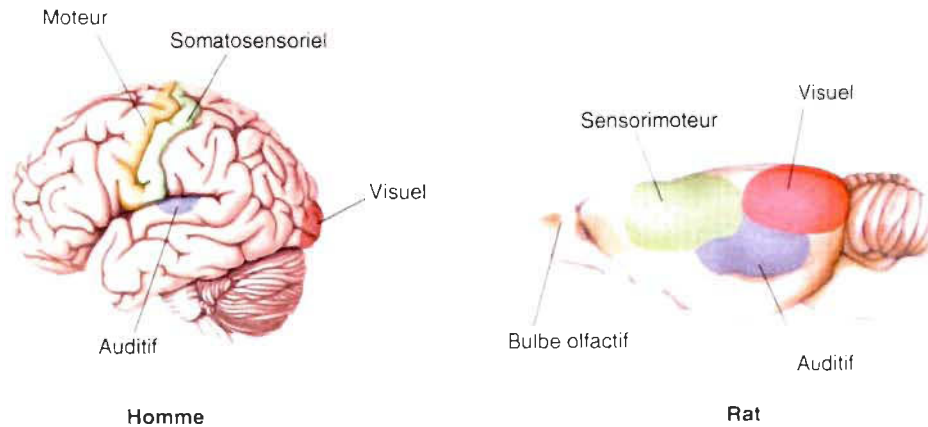


Figure 1.3 : Localisation des aires primaires chez l'homme et le rat

Les aires sensorielles et motrices primaires sont situées à des endroits semblables mais n'occupent pas proportionnellement la même surface corticale chez l'homme et le rat (Bear MF et al., 2002).

1.3.1.1 Région occipitale

Le cortex occipital des rongeurs est constitué principalement des aires visuelles. Le cortex visuel est subdivisé en un cortex strié (l'aire 17 de Brodmann ou V1) et un cortex extrastrié contenant plusieurs aires. L'aire visuelle primaire est maintenant bien définie. Il existe plusieurs particularités histologiques propres à V1 qui permettent de la distinguer des aires adjacentes. Par exemple, la prédominance de la couche IV après une coloration au violet de crésyl (Caviness, 1975; Valverde, 1968), la densité de la coloration par l'acétylcholinestérase des couches III et IV (Antonini et al., 1999) et la haute densité en myéline dans la couche IV (Olavarria et Montero, 1989; Zilles et al., 1984). De plus, V1 chez la souris contient deux subdivisions qui sont visibles lors de colorations histologiques (Antonini et al., 1999; Van Brussel et al., 2009; Zilles et al.,

1984). La partie médiale de V1 est une zone monoculaire qui reçoit des afférences de l'œil controlatéral et qui contient des cellules qui répondent aux stimuli dans le champ visuel périphérique, alors que la partie latérale est une zone binoculaire qui reçoit aussi des afférences de l'œil controlatéral mais qui contient des cellules qui répondent aux stimuli dans la partie centrale du champ visuel (Drager, 1974; Zilles et al., 1984). Des études électrophysiologiques et d'imagerie optique abondent dans le même sens (Adams et Forrester, 1968; Antonini et al., 1999; Montero et al., 1973b; Montero, 1973).

Le cortex visuel reçoit plusieurs projections en provenance du thalamus. Principalement, V1 et V2 entretiennent des connexions réciproques avec le corps géniculé latéral dorsal (CGLd) et le noyau latéral postérieur (LP) respectivement (Dursteler et al., 1979; Hughes, 1977). Une des autres caractéristiques de V1 est sa rétinotopie, c'est-à-dire que des cellules corticales voisines reçoivent les informations issues de régions voisines de la rétine (Drager, 1975; Espinoza et Thomas, 1983; Montero et al., 1973b; Schuett et al., 2002; Wagor et al., 1980).

Le cortex extrastrié est divisé en de multiples aires distinctes, chacune ayant une connectivité et des propriétés fonctionnelles différentes. Le nombre d'aires extrastriées chez les rongeurs est encore vivement discuté. Bien qu'un nombre élevé d'études électrophysiologiques, anatomiques et d'imagerie suggère que le cortex extrastrié des rongeurs soit composé de plusieurs aires visuelles distinctes (Coogan et Burkhalter, 1990; Coogan et Burkhalter, 1993; Espinoza et Thomas, 1983; Montero et al., 1973a; Montero et al., 1973b; Montero, 1973; Montero, 1993; Olavarria et Montero, 1984; Schuett et al., 2002; Thomas et Espinoza, 1987; Van der Gucht et al., 2007; Wagor et al., 1980; Wang et Burkhalter, 2007), d'autres croient que V1 est entouré de seulement une ou deux aires visuelles (Caviness, 1975; Kaas et al., 1989; Malach, 1989; Rumberger et al., 2001). Une des plus vieille carte cytoarchitectonique faite chez la souris montre que V1 est encerclé de cinq aires visuelles distinctes (Rose, 1929). Une autre étude démontre que V1 est entouré de seulement deux aires corticales : l'aire 18a latéralement et l'aire 18b médialement (figure 1.4) (Caviness, 1975). Par la suite, l'aire 18a a été subdivisée en une aire V2 et une aire V3 plus latérale, alors que l'aire 18b a été subdivisé en une aire médiale rostrale (Vm-r) et une aire médiale caudale (Vm-c) (Wagor et al., 1980).

Quelques années plus tard, V2 et V3 ont été fusionnés en une seule aire nommée V2 latérale (V2L) tout comme Vm-r et Vm-c qui sont devenus V2 médiolatérale (V2ML) (Paxinos et Franklin, 2001). De cette façon, V1 est presque complètement entouré par V2L et V2ML excepté sur son bord caudomédial, où cette région a été nommée V2 médiomédiale (V2MM) (Franklin et Paxinos, 2007; Paxinos et Franklin, 2001).

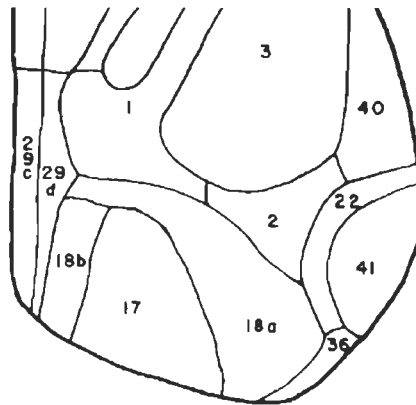


Figure 1.4 : Carte des aires corticales chez la souris selon Caviness (1975)

Schématisation en vue dorsale de la région postérieure de l'hémisphère droit montrant plusieurs aires corticales dont l'aire visuelle primaire (aire 17) et les aires visuelles secondaires (18a et 18b). Tiré de Caviness (1975).

Olavarria et ses collaborateurs ont décrit au moins dix aires extrastriées distinctes chez la souris sur la base de la connectivité intrinsèque (Olavarria et al., 1982; Olavarria et Montero, 1989). D'autres études récentes basées sur l'électrophysiologie et l'imagerie optique de l'activité du cerveau en réponse à des stimulations visuelles ont révélé l'existence d'un nombre considérable d'aires visuelles. Par exemple, Schuett et al. (2002) ont décrit au moins quatre aires visuelles. En utilisant la nomenclature d'Olavarria (Olavarria et al., 1982; Olavarria et Montero, 1989), ils ont démontré la présence de deux aires visuelles latéralement à l'aire 17 (les aires antérolatérale (AL) et médiolatérale (LM)) correspondant à l'emplacement de l'aire 18a (Caviness, 1975). Médialement à l'aire 17, ils ont identifié une région qui pourrait correspondre à l'aire

antéromédiale (AM) de Olavarria & Montero (1989), et antérieurement, une nouvelle aire A (figure 1.5).

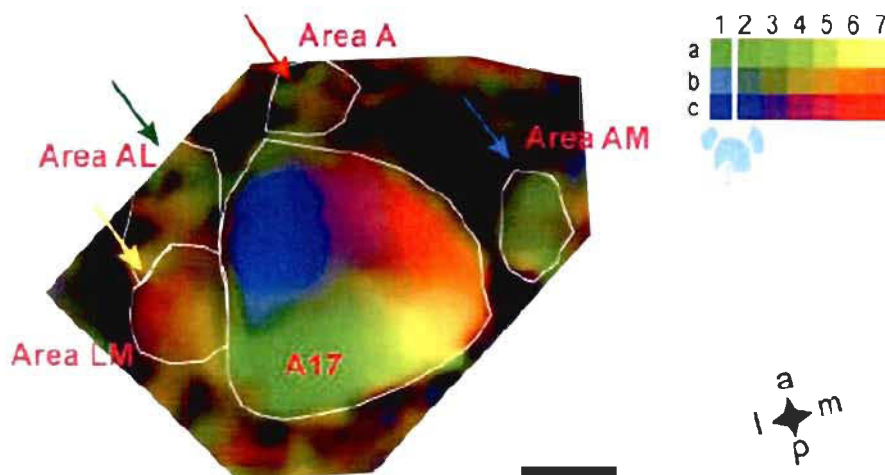


Figure 1.5 : Carte des aires visuelles chez la souris selon Schuett et al. (2002)

Organisation rétinotopique des aires visuelles chez la souris selon Schuett et al. (2002). Image en vue dorsale de la partie postérieure de l'hémisphère gauche d'une souris. Les aires extrastriées ont été délimitées par la présence de « patch » de couleur. Le vert et le bleu correspondent aux champs visuels nasaux supérieur et inférieur, le jaune et le rouge aux champs temporaux supérieur et inférieur, respectivement. Échelle : 1 mm. A : aire antérieure; a : antérieur; AL : aire antérolatérale; AM : aire antéromédiale; l : latéral; LM : aire latéromédiale; m : médial; p : postérieur.

Une autre étude portant sur l'expression des protéines de neurofilaments démontre la présence d'au moins sept aires extrastriées (Van der Gucht et al., 2007). Dans cette étude, l'aire V2L a été subdivisée en une aire antérolatérale V2AL (qui correspond à l'aire A de Schuett) et une aire postérolatérale V2PL (correspondant aux aires AL et LM de Schuett) alors que l'aire V2MM de Paxinos a été subdivisée en quatre aires rostromédiales (RM1 à RM4). De plus, l'aire V2ML de Paxinos a été nommée l'aire visuelle secondaire médiale (V2M) (figure 1.6) et correspond en partie à l'aire AM de Schuett et al. (2002) et à l'aire Vm-c de Wagor et al. (1980).

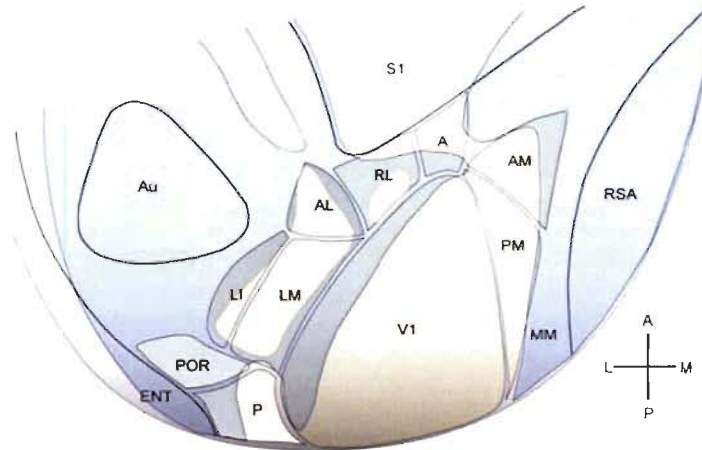


Figure 1.7 : Carte des aires visuelle chez la souris selon Wang & Burkhalter (2007)
Schématisation d'une vue dorsale de la région postérieure de l'hémisphère gauche d'une souris montrant la topographie des différentes aires visuelles selon l'étude de Wang & Burkhalter (2007).

Tous ces exemples de parcellisations corticales visuelles chez la souris démontrent à quel point il est difficile d'établir des cartes corticales et que plusieurs techniques différentes (électrophysiologie, imagerie, patron de connectivité, analyse de l'organisation cytoarchitectonique, chimioarchitectonique, etc.) sont nécessaires afin d'avoir une vue intégrée de l'étendue des aires visuelles.

La grande diversité des aires corticales visuelles chez les rongeurs semble maintenant bien établie. Pourtant certains auteurs supposent le contraire. La comparaison des aires extrastriées de plusieurs animaux provenant de branches phylogénétiques différentes montrent qu'en général, tous les mammifères ont au moins une aire V2 et que les animaux plus développés comme les singes ont plusieurs aires visuelles adjacentes et distinctes (Rosa et Krubitzer, 1999). Par contre, selon ces chercheurs, les rongeurs qui sont situés tout près de l'ancêtre commun hypothétique (à la base de l'arbre phylogénétique) devraient avoir un cortex visuel « simple » pourvu de seulement une ou deux aires différentes, ce qui vient en contradiction avec certaines études ci-haut

mentionnées qui démontrent jusqu'à dix aires visuelles (Olavarria et al., 1982; Olavarria et Montero, 1984; Van der Gucht et al., 2007; Wang et Burkhalter, 2007).

Dans le cadre de cette étude, la délimitation des aires corticales a été basée sur l'analyse de la cytoarchitecture révélée suite à une coloration au violet de crésyl et l'atlas anatomique utilisé pour faciliter la délimitation des aires est celui de Franklin & Paxinos (2007). La coloration au violet de crésyl a été utilisée, car c'est une des techniques les plus courantes et elle est compatible avec les études de traçage neuronal. Les critères histologiques utilisés ont été tirés de l'article de Caviness (1975). Lors de l'analyse de la région occipitale de la souris, trois aires ont principalement été délimitées : V1, V2M et V2L. Puisque l'observation de la cytoarchitecture ne permet pas une parcellisation aussi fine que les études d'imagerie ou d'électrophysiologie, nous nous sommes limités à ces trois aires.

1.3.1.2 Région temporale

La région temporale des rongeurs contient les aires auditives. Dans l'atlas de Franklin et Paxinos (2007), ces aires incluent l'aire auditive primaire (A1) et les aires auditives secondaires ventrale (AuV) et dorsale (AuD). L'information auditive en provenance de la cochlée est acheminée vers le collicule inférieur (CI), une structure située dans le mésencéphale. Ce noyau projette ensuite vers les corps géniculés médian ventral et dorsal (CGMv et CGMd). Globalement, le CGMv envoie l'information vers A1 alors que parallèlement, le CGMd projette vers les aires auditives secondaires. Comme dans tous les systèmes sensoriels, l'information atteint la couche IV du cortex primaire. Au niveau de la couche IV de A1 on retrouve une représentation topographique des fréquences des tonalités auditives appelée tonotopie (Merzenich et al., 1976; Sally et Kelly, 1988; Stiebler, 1987; Stiebler et al., 1997).

La région temporale contient aussi l'aire temporale associative (TeA), une aire située ventralement aux aires auditives. TeA a une fonction auditive et visuelle puisque chez le rat, des études de traçage neuronal ont démontré des connexions réciproques avec les

aires auditives et visuelles primaires et secondaires (Miller et Vogt, 1984; Vaudano et al., 1991). De plus, TeA chez le rat est directement lié au système limbique par des connexions avec l'amygdale et les aires périrhinales, rétrospléniales, cingulaires et insulaires (Miller et Vogt, 1984; Vaudano et al., 1991). Plusieurs noyaux thalamiques projettent vers TeA tels le noyau thalamique LP, la région médiale et dorsale du corps géniculé médial ainsi que le noyau thalamique postérieur (Po) (Hughes, 1977; McDaniel et al., 1978; Winer et Larue, 1987). Le claustrum, le noyau basal de Meynert et l'amygdale sont d'autres structures sous-corticales qui projettent vers TeA (Vaudano et al., 1991). Une convergence d'afférences auditives et visuelles dans l'aire TeA a aussi été décrite chez l'écureuil (Kaas et al., 1989; Luethke et al., 1988), suggérant que ce soit une caractéristique générale des rongeurs.

1.3.1.3 Région pariétale

Chez les rongeurs, la région pariétale contient principalement les aires associées à la somesthésie. Ces aires incluent l'aire somesthésique primaire (S1) et l'aire somesthésique secondaire (S2). S1 est composée de plusieurs sous-régions associées à différentes parties du corps comme les membres postérieurs (S1HL), les membres antérieurs (S1FL), la mâchoire (S1J), les épaules (S1Sh), le tronc (S1Tr), etc. Tout comme les systèmes visuels et auditifs, le système somesthésique contient une représentation topographique de la surface corporelle. Chez des rongeurs comme la souris et le rat, le cortex somesthésique primaire contient une représentation corticale des vibrisses appelée champs de tonneaux (S1BF). Un tonneau correspond à chaque vibrisse. En coupe coronale du cerveau, un tonneau est facilement reconnaissable par sa paroi qui contient une plus grande densité cellulaire comparativement à son centre où les cellules sont en moins grande densité. Les vibrisses sont utilisées pour l'exploration de l'environnement et leur représentation corticale chez le rongeur est très développée. En effet, on retrouve dans le champ de tonneaux une représentation exacte de la disposition de leurs vibrisses sur leur museau (figure 1.8).

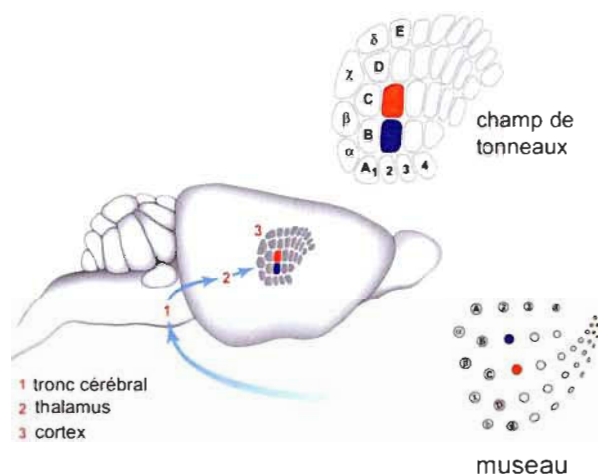


Figure 1.8 : Le champ de tonneaux des rongeurs

On retrouve chez les rongeurs une représentation de la disposition des vibrisses au niveau de la couche IV du cortex somesthésique. Noter la taille relative de cette représentation sur le cortex qui démontre son importance pour le rongeur (Knot, G.W. Non-publié).

Au niveau du thalamus, les informations sensorielles tactiles en provenance de la périphérie viennent faire synapse principalement dans les noyaux ventraux postéromédial (VPM) et postérolatéral (VPL) avant de se diriger vers les aires somesthésiques primaire et secondaire. Ces aires reçoivent aussi des afférences du noyau thalamique postérieur (Po) (Aldes, 1988; Carvell et Simons, 1987; Donaldson et al., 1975; Fabri et Burton, 1991; Herkenham, 1980; Nothias et al., 1988).

La région pariétale des rongeurs contient aussi une aire pariétale associative nommée PtA chez la souris. Son analogue chez le rat est l'aire pariétale postérieure (PPC). Cette aire est située entre des aires visuelles, auditives et somesthésiques et elle est considérée comme une aire multisensorielle puisqu'elle reçoit des projections des cortex sensoriels primaires et secondaires (Andersen, 1997; Lu et Lin, 1993). De plus, il a été démontré chez le rat que PPC connecte réciproquement avec les aires orbitales, le cortex agrulaire médial (Fr2), les aires rétrospléniales et cingulaire ainsi que plusieurs régions du cortex préfrontal (Kolb et Tees, 1990; Reep et al., 1994). Au niveau

thalamique, PPC reçoit des noyaux latérodorsal (LD), latéropostérieur (LP) et postérieur (Po) (Reep et al., 1994). Fonctionnellement, l'aire pariétale associative/postérieure serait impliquée dans la perception de l'orientation spatiale et dans l'attention en plus d'aider à la planification des mouvements (Andersen et al., 1997).

1.3.1.4 Région frontale

Tout comme chez l'humain, la région frontale des rongeurs est constituée du cortex moteur et du cortex préfrontal. Zilles a délimité plusieurs aires dans le cortex moteur du rat : Fr1, Fr2 et Fr3. Ces aires ont un aspect agranulaire par l'absence presque complète de la couche IV, en plus d'une couche V prédominante, suggérant une fonction motrice. Fr1 et Fr3 constitueraient l'aire motrice primaire (M1 selon Franklin et Paxinos) tandis que Fr2 serait une région motrice secondaire (M2) contenant un équivalent des aires motrices supplémentaires et prémotrices chez le primate. Les aires motrices reçoivent principalement des noyaux thalamiques ventraux antérieur (VA) et latéral (VL) et constituent la source d'efférences cortico-spinales.

Le cortex préfrontal est constitué de trois sections différentes. La *région préfrontale latérale* contient les aires insulaires (Ins), la *région préfrontale ventrale* contient les aires orbitales (Orb) et la *région préfrontale médiale* contient les aires limbiques et cingulaires antérieures (Van De Werd et al., 2010). Certains chercheurs incluent aussi l'aire Fr2 dans cette dernière section à cause des caractéristiques cytoarchitectoniques et hodologiques (en rapport avec la connectivité) similaires. Les aires cingulaires antérieures seront discutées ultérieurement.

Dans ce mémoire, une distinction a été faite seulement entre les trois grandes régions du cortex préfrontal et non entre chacune des subdivisions constituant ces régions. Globalement, le cortex préfrontal des rongeurs entretient des connexions avec plusieurs noyaux thalamiques. Le plus important est le noyau médiodorsal. Les autres sont le noyau antéromédial, les noyaux intralaminaires et médians, ainsi que certaines parties du complexe ventral (Uylings et al., 2003). Au niveau cortical, plusieurs aires prémotrices,

somesthésiques, auditives, visuelles, olfactives, gustatives et limbiques établissent des connexions avec les aires préfrontales. Fonctionnellement, le cortex préfrontal est impliqué dans divers processus d'attention et de décision, régit divers comportement et agit sur les performances d'une grande variété de tâche (Uylings et al., 2003).

1.3.1.5 Autres régions

Régions cingulaire et rétrospéniale

Dans la littérature, certains chercheurs considèrent les aires rétrospéniales comme faisant partie du cortex cingulaire. Ils divisent le cortex cingulaire en 2 régions : les aires cingulaires antérieures (Cg1 et Cg2 de Franklin et Paxinos) qui font parties du cortex préfrontal et les aires cingulaires postérieures appelées aussi rétrospéniales (RS). Ces dernières contiennent une portion agranulaire (RSA) et granulaire (RSG). L'abondance de connexions réciproques entre les aires cingulaires antérieures et postérieures et leur ressemblance fonctionnelle font que ce sont deux régions qui sont souvent discutés de pairs. Les aires Cg et RS ont des connexions réciproques avec les noyaux thalamiques antéroventral (AV), antéromédial (AM), antérodorsal (AD) et latérodorsal (LD) (Shibata, 1998; Shibata, 2000; Shibata et Naito, 2005; Sripanidkulchai et Wyss, 1986). Au niveau cortical, Cg est connecté avec l'hippocampe et avec des aires préfrontales, visuelles et rétrospéniales, tandis que RS est connecté avec l'hippocampe, le claustrum et des aires préfrontales, motrices, cingulaires, visuelles et orbitales (Shibata et al., 2004; Shibata et Naito, 2008; Vogt et Miller, 1983). Plus récemment, il a été démontré que les aires auditives ont des connexions réciproques avec les aires RS et Cg chez un autre rongeur, la gerbille de Mongolie (Budinger et Scheich, 2009). Fonctionnellement, puisque les aires cingulaires antérieures et postérieures intègrent des informations provenant du thalamus, de l'hippocampe et de plusieurs aires néocorticales, plusieurs rôles leur ont été attribués. En effet, elles seraient impliquées dans l'orientation spatiale, la navigation, l'attention et plusieurs processus de la mémoire, telle la mémoire spatiale, le rappel de la mémoire épisodique de même que la mémoire verbale et auditive (Cooper

et al., 2001; Ennaceur et al., 1997; Teixeira et al., 2006; Valenstein et al., 1987; Vann et al., 2009; Warburton et al., 1998).

Régions périrhinale et entorhinale

Les régions périrhinale et entorhinale font parties du complexe parahippocampique. La région périrhinale du rongeur est située autour de la partie postérieure du sillon rhinal. Elle correspond à l'aire 35 de Krieg. Franklin et Paxinos ont plutôt subdivisé cette région en deux : une aire périrhinale du même nom (PRh) et une aire entorhinale (Ent). PRh et Ent ont des connexions avec plusieurs aires corticales : cingulaires antérieures, rétrospléniales, orbitales, insulaires, limbiques, visuelles 1^{re} et 2^{re}, auditives 1^{re} et 2^{re}, somesthésiques 1^{re} et 2^{re}, entorhinale, piriforme, Fr2 et Te2 et l'hippocampe (Burwell et al., 1995; Deacon et al., 1983; Furtak et al., 2007; Kosel et al., 1983; Paperna et Malach, 1991; Vaudano et al., 1991). PRh et Ent entretiennent aussi des connexions aussi avec diverses régions sous-corticales dont les noyaux thalamiques antérieurs AM, AD et AV, le striatum, le claustrum, l'amygdale (Amyg), le noyau reuniens (Re), la bande diagonale de Broca, les noyaux supramammillaires, les noyaux du raphé et l'hypothalamus (Deacon et al., 1983; Furtak et al., 2007; Krettek et Price, 1977). La région périrhinale serait impliquée dans l'apprentissage, la mémoire (spatiale, reconnaissance d'objet) et la perception de stimuli complexes (Buckley et al., 2001; Buckley, 2005; Buckley et Gaffan, 1998; Eacott et Gaffan, 2005; Murray et al., 2005a; Murray et Richmond, 2001; Suzuki, 1996).

L'aire entorhinale (Ent) est adjacente à l'aire périrhinale et il existe une grande quantité de projections réciproques entre ces deux aires. De plus, Ent constitue l'une des principales sources d'efférences corticales à l'hippocampe et au gyrus denté. Réciproquement, Ent est aussi la principale aire corticale à recevoir les efférences de la région hippocampique. Plusieurs aires corticales ont des connexions réciproques avec Ent : les aires PRh, piriformes, insulaires, limbiques, temporales, cingulaires, rétrospléniales, pariétales, occipitales, frontales dont les aires motrices ainsi que l'hippocampe (Insausti et al., 1997; Kerr et al., 2007). Au niveau sous-cortical, les structures qui sont connectées avec Ent sont le noyau reuniens, le claustrum, la bande

diagonale de Broca, le noyau du raphé, plusieurs structures olfactives dont le bulbe olfactif et le cortex piriforme, l'amygdale, l'hypothalamus, les noyaux septaux, les noyaux basaux, ainsi que plusieurs noyaux thalamiques ventraux et dorsaux (Deacon et al., 1983; Kerr et al., 2007). De par sa situation topographique, Ent constitue un excellent relais entre la plupart des aires corticales et l'hippocampe. C'est donc une aire impliquée dans divers processus de mémoire et d'apprentissage (Buckley, 2005; Cho et Jaffard, 1995; Gauthier et al., 1982; Hagan et al., 1992; Jarrard, 1993).

Piriforme

Le cortex piriforme (Pir) est le principal site de projection du bulbe olfactif (Heimer, 1968). Il est considéré comme étant le cortex primaire de la modalité olfactive. Dans la littérature, peu d'études traitent du cortex piriforme. Pir connecte avec diverses régions associatives telles les aires entorhinales, périrhinales, insulaires, limbiques, orbitales et l'amygdale (Illig, 2005; Johnson et al., 2000; Luskin et Price, 1983; Majak et al., 2004). De plus, des connexions ont été aperçues entre A1 et Pir chez la gerbille de Mongolie (Budinger et al., 2006) et entre V1 et Pir chez le campagnol des champs (Campi et al., 2010). Au niveau sous-cortical, Pir projette et/ou reçoit de certains noyaux thalamiques médians et médio-dorsal, ainsi que des noyaux accumbens et reuniens (Datiche et al., 1995; Kowianski et al., 1999). Fonctionnellement, Pir serait impliqué dans la perception, l'apprentissage et la mémoire des phénomènes olfactifs (Wilson et Stevenson, 2003).

Clastrum

Le claustrum (Cl) est une fine lame de matière grise située sous la surface corticale des aires insulaires. Il projette et reçoit de presque toutes les aires corticales en plus de quelques régions sous-corticales (Druga, 1982; Kowianski et al., 1998; Morys et Sloniewski, 1986; Sloniewski et al., 1985; Sloniewski et al., 1986a; Sloniewski et al., 1986b; Sloniewski et Pilgrim, 1984). Sa fonction n'a pas encore été élucidée (Crick et Koch, 2005). Sa position topographique dans le cerveau rend difficile les expériences visant à l'isoler et à l'étudier. On pense qu'il pourrait être impliqué dans les interactions intermodales en servant de relais aux informations provenant de tout le cortex. Il

pourrait ainsi synchroniser divers phénomènes perceptifs, cognitifs et moteurs (Crick et Koch, 2005).

1.4 Direction de l'information : Types de connexions neuronales

Déterminer la position des aires corticales dans la hiérarchie cérébrale constitue un défi de taille. Rockland & Pandya (1979) ont fait une découverte qui a permis d'éclairer cette problématique. Ils ont noté que les projections faites en direction ascendante prennent origine principalement des couches supragranulaires et se terminent dans la couche IV alors que les projections faites en direction descendante proviennent des couches infragranulaires et se terminent en dehors de la couche IV. Les projections faites en direction ascendante et descendante sont plus communément appelées « feedforward » et « feedback », respectivement. Un exemple bien connu de projections « feedforward » est la voie visuelle ascendante $V1 \rightarrow V2 \rightarrow V3 \rightarrow \text{etc.}$ Les projections « feedback » correspondent plutôt à des voies descendantes telle la voie $V3 \rightarrow V2 \rightarrow V1$. Il existe aussi des projections dites latérales, qui prennent origine des couches infra et supragranulaires et qui se terminent dans toutes les couches corticales.

Les projections « feedforward », « feedback » et latérales sont trois grandes catégories de projections qui définissent l'organisation hiérarchique du cortex. Elles auraient un rôle bien précis. Les projections de type « feedforward » seraient impliquées dans la distribution des informations sensorielles vers d'autres aires corticales de niveaux hiérarchiques supérieurs, alors que les projections de type « feedback » seraient impliquées dans la modulation des informations sensorielles transportées par les projections feedforward, par exemple lorsque des aires associatives retournent de l'information vers des aires sensorielles primaires. Quant à elles, les projections latérales s'établissent entre aires de même niveau hiérarchique.

À l'aide de ces données, le laboratoire de Van Essen a fait une analyse hiérarchique exhaustive de la connectivité corticale afin de réaliser une carte fonctionnelle du système visuel (Felleman et Van Essen, 1991). Pour se faire, ils ont formé une banque de

données à partir d'articles déjà publiés dans lesquels les auteurs ont classé les projections établis entre deux aires, soit « feedback », « feedforward » ou latérales, d'après les caractéristiques laminaires comme mentionné ci-haut. Cette comparaison entre paires d'aires leur a permis d'établir un modèle hiérarchique du système visuel chez le primate (figure 1.9).

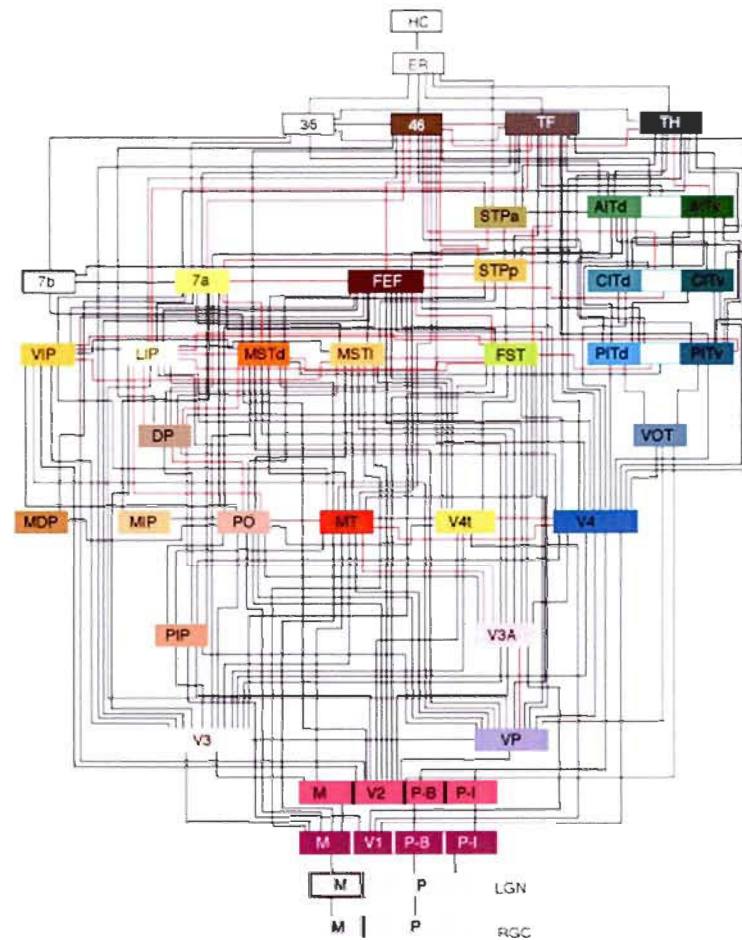


Figure 1.9 : Modèle hiérarchique du système visuel chez le primate

Felleman et Van Essen (1991) ont positionné les aires visuelles sur plusieurs niveaux hiérarchiques dépendamment du type de projection, « feedforward » ou « feedback », qui les unissait.

Selon la technique très systématique employée par Felleman et Van Essen (1991), les niveaux hiérarchiques des aires corticales ont été attribués selon des valeurs discrètes. Il

est toutefois possible d'être plus précis et d'attribuer des valeurs continues aux différents niveaux hiérarchiques en utilisant des indices de contraste laminaire (Vezoli et al., 2004). Pour trouver sur quel niveau exact se situe une aire par rapport à une autre, il faut quantifier la distribution des cellules marquées et les inclure dans l'équation de l'indice laminaire (L) qui suit : $L = (S-I) / (S+I)$ où S = nombre de cellules dans les couches supragranulaires et I = nombre de cellules dans les couches infragranulaires. L'indice laminaire peut varier entre -1 et 1. Une valeur négative signifie une connexion « feedback » et une valeur positive signifie une connexion « feedforward ». Une valeur proche de 0 indique une connexion latérale. La position hiérarchique d'une aire corticale peut donc être déterminée par la proportion de ces cellules dans les différentes couches (figure 1.10).

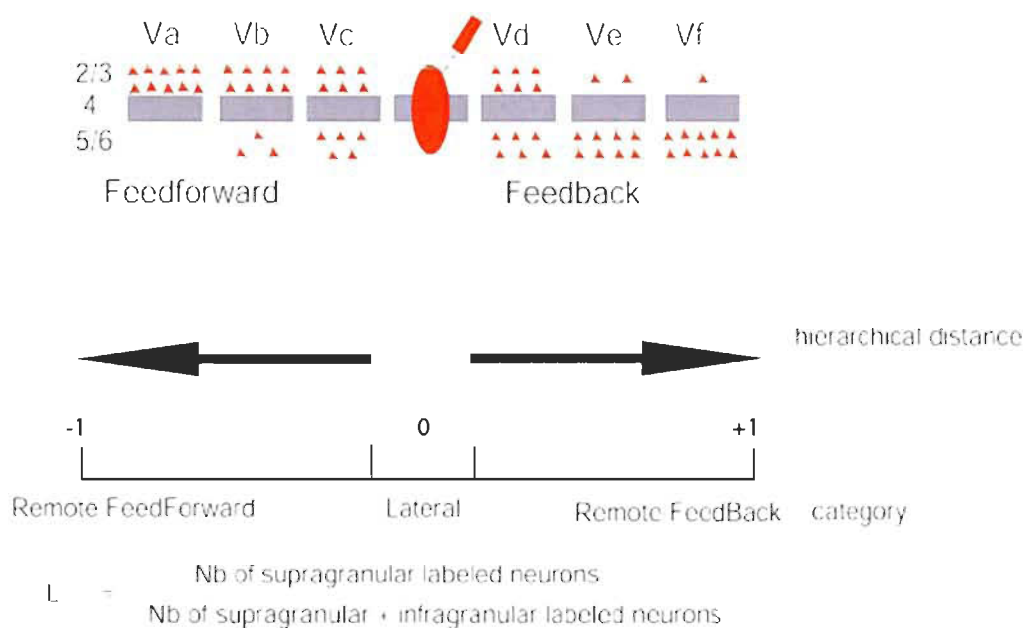


Figure 1.10 : Projections « feedforward » et « feedback » d'après la distribution des cellules marquées

Suite à une injection (en rouge), les cellules marquées rétrogradement qui sont distribuées dans les différentes couches corticales peuvent être utilisées pour calculer l'indice laminaire (L). Tiré et modifié de Vezoli et al., 2004.

Budinger *et al.* (2006) ont calculé les indices laminaires des aires qui projettent vers l'aire auditive primaire de la gerbille de Mongolie. Selon leurs résultats, toutes les aires néocorticales analysées ont des indices négatifs, ce qui signifie que A1, chez la gerbille, reçoit majoritairement des projections corticales modulatrices de type « feedback ».

Dans ce mémoire, des injections ont été faites dans le cortex visuel primaire de nos trois modèles animaux. Dans chacun des cas, la distribution laminaire a été analysée afin de connaître le type de connexion (« feedforward », « feedback » ou latérale) qui existe entre V1 et toutes les aires néocorticales qui y font synapse afin de connaître la nature des connexions qui activent V1.

1.5 Interaction multisensorielle

L'habileté à intégrer l'information provenant des différents systèmes sensoriels est une des caractéristiques fondamentales du cerveau. Cette habileté nous permet d'interagir avec le monde qui nous entoure en élaborant des réponses adéquates aux diverses informations sensorielles qui proviennent de l'environnement. Il existe plusieurs exemples concrets de l'utilité des interactions multisensorielles. Par exemple, la détection d'une cible visuelle et l'orientation vers elle peut être facilement accélérée lorsqu'elle est couplée à un stimulus auditif (Goldring et al., 1996; McDonald et al., 2000; Vroomen et de, 2000). La discrimination tactile peut aussi être influencée par la vision et l'audition (Guest et al., 2002; Guest et Spence, 2003). Écouter une personne tout en voyant son visage peut faciliter la compréhension du langage (Schwartz et al., 2004). Une étude a même démontré que de voir son interlocuteur dans un environnement bruyant correspond à une amélioration de l'audition équivalente à environ 15-20 décibels d'intensité (MacLeod et Summerfield, 1987). Néanmoins, la façon dont le cerveau parvient à intégrer l'information perçue individuellement par les différents systèmes sensoriels en une perception cohérente et unifiée de l'environnement n'est pas entièrement connue.

Le collicule supérieur (CS) est l'une des principales structures qui a permis d'étudier les interactions multisensorielles au niveau cellulaire. Cette structure située dans le mésencéphale s'occupe principalement du contrôle et de l'orientation oculaire ainsi que de l'attention visuelle. En plus d'effectuer ces tâches, le CS intègre l'information en provenance des différentes modalités sensorielles (Meredith et Stein, 1983; Stein, 1998). En effet, le CS est considéré comme étant une structure multimodale puisque certains de ses neurones, en plus de répondre à des stimuli visuels, traitent de l'information auditive et somatosensorielle (Meredith et Stein, 1986).

Au niveau du cortex cérébral, la définition d'une aire multisensorielle ne fait pas l'unanimité. Les chercheurs faisant des études de traçage neuronal considèrent qu'une aire est multisensorielle lorsqu'elle reçoit des informations de plusieurs modalités différentes, (Jones et Powell, 1970), alors que les chercheurs faisant des études électrophysiologiques estiment qu'une aire est multisensorielle lorsqu'individuellement, des neurones répondent à des stimuli provenant de plus d'une modalité sensorielle (Bruce et al., 1981). Néanmoins, la définition d'une « aire multisensorielle » a longtemps été réservée aux aires associatives provenant d'un haut niveau hiérarchique et plusieurs études fonctionnelles et anatomiques supportent la présence d'interaction multisensorielle dans ces régions (Avillac et al., 2007; Beauchamp et al., 2004a; Beauchamp et al., 2004b; Benevento et al., 1977; Calvert et al., 2000; Cusick et al., 1995; Fuster et al., 2000; Hikosaka et al., 1988; Sugihara et al., 2006). Le statut multimodal des aires de haut niveau hiérarchique est maintenant bien connu et ne sera discuté que brièvement dans ce mémoire. L'emphasis sera plutôt mise sur les interactions avec les aires de bas niveau hiérarchique et les structures sous-corticales.

L'opinion traditionnelle voulant que les interactions multisensorielles s'effectuent aux niveaux des aires corticales de haut niveau hiérarchique a récemment été contredite par plusieurs études anatomiques (Budinger et al., 2006; Cappe et Barone, 2005; Clavagnier et al., 2004; Hall et Lomber, 2008; Miller et Vogt, 1984; Rockland et Ojima, 2003; Rockland et Van Hoesen, 1994), d'imagerie (Eckert et al., 2008; Foxe et al., 2002; Ghazanfar et al., 2005; Johnson et Zatorre, 2006; Kayser et al., 2005; Laurienti et al., 2002; Lehmann et al., 2006; Nir et al., 2006) et électrophysiologiques (Brosch et al.,

2005; Giard et Peronnet, 1999; Molholm et al., 2002; Schroeder et al., 2003; Schroeder et Foxe, 2005; Wang et al., 2008). En effet, ces études ont démontré des interactions multisensorielles entre des aires de bas niveau hiérarchique, incluant les aires sensorielles primaires.

1.5.1 Études d'imagerie

La neuroimagerie est importante pour comprendre les interactions entre les différentes modalités sensorielles mais elle n'indique pas les voies par lesquelles passe l'information. Par exemple, Eckert et al. (2008) ont trouvé des interactions entre des cortex auditif et visuel de bas niveau hiérarchique à l'aide d'IRMf (imagerie par résonance magnétique fonctionnelle) chez l'humain. Leur étude ne permet pas de déterminer si la connectivité observée reflète des connexions directes entre les cortex primaires ou si cette interaction multimodale provient des aires associatives (Bavelier et Neville, 2002). Autrement dit, l'information auditive provenant du cortex auditif pourrait atteindre les aires associatives en « feedforward » et redescendre en « feedback » vers le cortex visuel. Ce problème provient du fait que la résolution temporelle de l'IRMf est trop faible et il est difficile de savoir par où l'information auditive est passée pour atteindre le cortex visuel (Calvert, 2001). Par exemple, un input auditif qui passe par les aires associatives avant de redescendre vers V1 prend plus de temps qu'un input auditif qui se rend directement à V1. Dans ce cas, puisque la résolution de l'IRMf est trop faible, nous ne pouvons pas savoir précisément le temps qui a été nécessaire pour activer V1 suite à la stimulation auditive. Pour trouver le substrat anatomique par lequel passe l'information sensorielle ou pour prouver la présence de connexions directes entre les lieux d'activité vues par neuroimagerie, des études anatomiques ou électrophysiologiques sont nécessaires.

1.5.2 Études d'électrophysiologie

Les études électrophysiologiques démontrent la présence d'interactions multisensorielles dans des aires de basse hiérarchie (Ghazanfar et Schroeder, 2006). Par exemple, des études d'électroencéphalographie (potentiels évoqués) chez l'humain ont démontré la présence d'interaction visuo-auditive (Giard et Peronnet, 1999; Molholm et al., 2002) et somato-auditive (Foxe et al., 2000; Murray et al., 2005b) dans des aires corticales considérées unimodales. Aussi, des études plus invasives d'électrophysiologie, où les enregistrements ont été faits directement dans le cerveau de singe à l'aide d'électrodes, ont démontré une convergence d'afférences visuelles et somatosensorielles dans une aire auditive secondaire, l'aire caudomédiale associative (Schroeder et al., 2001; Schroeder et al., 2003; Schroeder et Foxe, 2002). Chez le furet, les neurones des aires auditives périphériques, telles les aires postérieures suprasylvienne et pseudosylvienne ainsi que les aires antérieures dorsale et ventrale, répondent moins à des stimuli auditifs que les aires centrales auditives primaires et ils répondent davantage à des stimuli visuels (Bizley et al., 2007). Le même type d'expérience a été réalisée chez le rat où des chercheurs ont examiné la capacité des neurones situés dans les cortex visuel, auditif et somatosensoriel à répondre à des stimuli provenant d'autres sens (Wallace et al., 2004). Ils ont remarqué que dans les aires primaires et tout particulièrement au centre de ces aires, l'incidence des interactions multisensorielles est très basse, alors qu'au pourtour des aires primaires, une plus grande quantité de neurones répondent à plus d'une modalité. De plus, la réponse à ces neurones est topographiquement corrélée : ils répondent préférentiellement aux modalités adjacentes, c'est-à-dire qu'un neurone localisé entre les cortex visuel et auditif a plus de chance de répondre à ces deux modalités. Ces résultats suggèrent donc la présence de zones de convergence multisensorielle regroupées autour des aires primaires (Driver et Noesselt, 2008).

Même si les études électrophysiologiques démontrent la présence d'interaction multisensorielle dans des aires de basse hiérarchie, elles ne permettent pas de déterminer les voies d'activation empruntées par l'information nerveuse. En effet, l'information a pu passer directement d'une aire primaire sensorielle à une autre ou elle a pu se diriger

vers des aires associatives de plus haut niveau hiérarchique avant de redescendre vers des aires primaires. Certains auteurs suggèrent que l'information circule directement par des connexions entre les aires sensorielles primaires (Foxe et al., 2000; Giard et Peronnet, 1999; Senkowski et al., 2007; Sperdin et al., 2009). La présente étude anatomique viendra tenter d'apporter une réponse à ce questionnement.

1.5.3 Études anatomiques

Les évidences fonctionnelles élaborées ci-dessus démontrant des interactions multisensorielles dans des aires de bas niveau hiérarchique sont appuyées par des données anatomiques de traçage neuronal. Ces données révèlent plusieurs sources potentielles de connexions qui permettraient d'expliquer ce phénomène d'intermodalité : 1) le rétrocontrôle cortico-cortical, 2) la connectivité directe entre les aires sensorielles primaires, 3) la présence de régions multisensorielles en périphérie des aires unimodales et 4) la présence de projections vers des aires sensorielles primaires provenant de noyaux thalamiques multisensoriels ou spécifiques.

1) L'interaction multimodale la plus étudiée à ce jour est le mécanisme de rétrocontrôle cortico-cortical qui implique les aires associatives multimodales. Ces aires intègrent les informations provenant de plusieurs modalités sensorielles. Après traitement de l'information multisensorielle dans les aires associatives, il y aurait un retour de cette information vers les aires primaires sensorielles. Des études de traçage faites sur le singe ont démontré des projections des aires associatives temporales, pariétales et occipitales vers V1 (Clavagnier et al., 2004; Kennedy et Bullier, 1985; Rockland et Ojima, 2003; Rockland et Van Hoesen, 1994). De plus, dans ces études, la distribution laminaire des cellules marquées suggère que ces projections soient de type « feedback ».

2) Une autre source d'interaction multimodale est la présence de connexions cortico-corticales directement entre les aires sensorielles de basse hiérarchie. Des projections de ce type ont été retrouvées chez des animaux immatures comme le jeune chat (Clarke et Innocenti, 1990; Dehay et al., 1988; Innocenti et al., 1988). Mais il est maintenant bien

démontré que ces connexions existent, souvent en très petite quantité, chez des animaux adultes comme le chat (Hall et Lomber, 2008; Sanchez-Vives et al., 2006), le furet (Allman et al., 2008), le hamster (Izraeli et al., 2002), la gerbille de Mongolie (Budinger et al., 2000; Budinger et al., 2006; Budinger et Scheich, 2009), le singe (Cappe et Barone, 2005; Clavagnier et al., 2004; Falchier et al., 2002; Kennedy et Bullier, 1985; Rockland et Ojima, 2003), le rat (Miller et Vogt, 1984), la souris (Garrett et al., 1992; Larsen et al., 2009; Wang et Burkhalter, 2007) et le campagnol des champs (Campi et al., 2010). Parmi celles-ci, plusieurs études ont trouvé des projections directes entre A1 et V1 (Innocenti *et al.*, 1988; Falchier *et al.*, 2002; Izraeli *et al.*, 2002; Clavagnier *et al.*, 2004; Sanchez-Vives *et al.*, 2006; Hall & Lomber, 2008 and Campi *et al.*, 2010). Chez le singe marmoset, Cappe & Barone (2005) ont trouvé à la fois des connexions somato-visuelles, somato-auditives et visuo-auditives. Chez le rat, des projections de A1 et S1 vers V2 ont été démontrées (Miller et Vogt, 1984) tandis que chez la souris, une projection de V1 à S1 a été trouvée (Wang et Burkhalter, 2007).

3) Une autre source d'interaction intermodale provient des régions multisensorielles qui existent en périphérie des aires unimodales (Driver et Noesselt, 2008). En effet, des zones d'interaction multisensorielle existent plus près des aires primaires qu'on ne le croyait autrefois (Beauchamp et al., 2004a; Wallace et al., 2004). Il a été proposé que l'origine de cette convergence multisensorielle provienne soit de noyaux thalamiques spécifiques ou soit d'autres aires corticales (Wallace et al., 2004). Dans ce mémoire, nous avons examiné cette possibilité en recherchant les connexions corticocorticales et sous-corticales impliquant V1.

4) Finalement, des études anatomiques ont démontré que des interactions multimodales peuvent survenir au niveau sous-cortical. En effet, certains noyaux thalamiques pourraient envoyer de l'information intermodale vers des aires sensorielles de basse hiérarchie. Par exemple, chez la gerbille de Mongolie (Budinger et al., 2006; Budinger et Scheich, 2009) des connexions ont été aperçues entre A1 et des noyaux thalamiques multisensoriels Rt, Zi, CGMd, CGMm, Po, SG, PLi, LD, etc. (voir la liste des abréviations). Chez le macaque (Hackett et al., 2007), A1 reçoit des projections des noyaux multisensoriels thalamiques CGMm, SG et Po. Une autre étude démontre des

projections de VP et LP vers A1 chez le campagnol des champs (Campi et al., 2010). De plus, dans cette dernière étude, les chercheurs ont même aperçu une projection entre le CGLd et A1. Cette découverte est toute nouvelle puisqu'aucun autre article dans la littérature ne fait mention d'une connexion entre un noyau thalamique spécifique (ici, le CGLd est un noyau thalamique entièrement visuel) et une aire primaire d'une autre modalité sensorielle chez des animaux voyants.

1.5.4 Rôles des connexions entre cortex de bas niveau hiérarchique

Comme vu précédemment, il n'existe probablement pas d'aires corticales qui soient strictement unimodales (Ghazanfar et Schroeder, 2006; Graziano et Aflalo, 2007; Stein et Stanford, 2008), car de plus en plus d'études démontrent des interactions multimodales dans des aires de bas niveau hiérarchique. Ces interactions peuvent se produire de différentes façons comme vu précédemment et ces possibilités ne sont pas mutuellement exclusives. La signification fonctionnelle de ces mécanismes intermodaux dans des cortex de basse hiérarchie est vivement discutée et il existe à ce jour plusieurs hypothèses. La fonction principale de ces interactions multisensorielles serait d'accroître la détection des stimuli de grandes importances dans le but d'élaborer rapidement et avec précision une réponse adaptative (Schroeder et al., 2003). De plus, ces mécanismes d'interactions multimodales serviraient à améliorer et accélérer la détection et la localisation de stimuli sensoriels (Giard et Peronnet, 1999; Grant et Seitz, 2000), diminuer le temps de réaction (Gielen et al., 1983; Murray et al., 2005b), améliorer la prise de décision face à une tâche comportementale complexe et améliorer la consolidation de la mémoire à long terme dans les cortex sensoriels (Weinberger, 2004).

L'existence des connexions hétéromodales entre des aires corticales de bas niveau hiérarchique a d'importantes conséquences sur la réorganisation fonctionnelle et anatomique qui survient suite à une déprivation sensorielle. Chez l'aveugle, les changements dans la connectivité qui apparaissent suite à la perte de vision seraient le résultat d'un phénomène appelé plasticité. Voyons ce qu'est la plasticité et les mécanismes de plasticité rencontrés chez l'aveugle.

1.6 Plasticité du système nerveux

Le système nerveux central peut réagir à bien des changements. Que ce soit lors du développement du système nerveux, lors de l'apprentissage, suite à une lésion, une déprivation sensorielle ou une anomalie congénitale, il a la capacité de modifier l'organisation de ses connexions synaptiques provoquant alors une réorganisation anatomique et fonctionnelle du cortex. Cette capacité de changement du système nerveux se nomme la plasticité. Elle peut survenir à plusieurs niveaux (Buonomano et Merzenich, 1998). Par exemple, il peut s'agir d'une modification du degré de sensibilité d'une synapse (Bear et Malenka, 1994), d'un changement du nombre de boutons synaptiques sur un neurone (Holtmaat et Svoboda, 2009; Ryugo et al., 1975) ou d'expansion et de rétraction axonale ou dendritique (Low et Cheng, 2005; Yamahachi et al., 2009). La plasticité peut aussi se manifester par l'apparition de nouvelles connexions, par la disparition de connexions déjà établies ou par une réorganisation de projections existantes (Pascual-Leone et al., 2005). Dans ce mémoire, l'étude portera sur la plasticité survenant à ce dernier niveau suite à une déprivation visuelle chez la souris.

1.6.1 Plasticité intramodale et intermodale

La plasticité peut survenir à l'intérieur d'une même modalité sensorielle. On la dit alors intramodale. Par exemple, la syndactylie est une malformation congénitale caractérisée par l'absence de séparation entre les doigts. Dans le cortex somesthésique de personnes souffrant de syndactylie, la représentation corticale de chacun des doigts fusionnés est superposée. Par contre, suite à une séparation chirurgicale des doigts, chacun développe rapidement une représentation corticale distincte (Mogilner et al., 1993). Ce changement a donc apporté des modifications au sein d'une seule modalité, résultat de la plasticité intramodale.

Lorsque la plasticité survient entre deux ou plusieurs modalités, elle est dite intermodale. L'utilisation par des aveugles du cortex occipital, normalement visuel, lors de

l'exécution de tâches auditives ou somesthésiques constitue l'exemple classique d'une telle forme de plasticité corticale (Cohen et al., 1997; Kujala et al., 1995b; Leclerc et al., 2000; Sadato et al., 1996; Weeks et al., 2000; Wittenberg et al., 2004). L'étude d'imagerie cérébrale par résonance magnétique de Kujala et al. (1995b) a démontré qu'une tâche de discrimination sonore chez l'aveugle entraînera une activation des aires visuelles (figure 1.11).

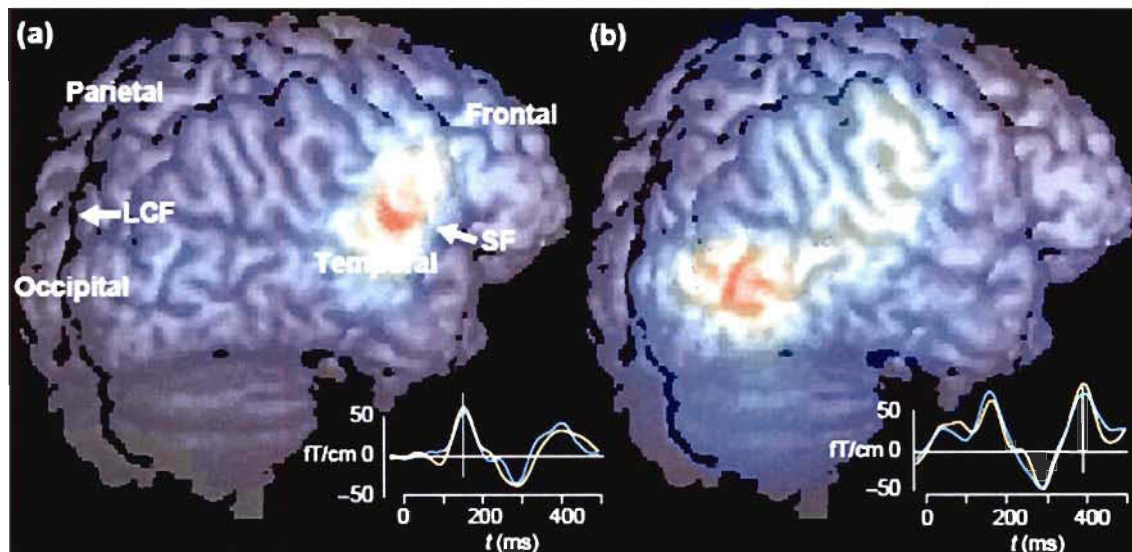


Figure 1.11 : Tâche de discrimination sonore chez l'aveugle

Lors d'une tâche de discrimination sonore chez l'aveugle, on observe avec l'imagerie par résonance magnétique l'activation (a) du cortex auditif temporal et (b) du cortex visuel occipital (Kujala et al., 2000). LCF : longitudinal cerebral fissure; SF : sylvian fissure.

Comment expliquer cette réorganisation anatomique et fonctionnelle? Quels mécanismes neurologiques permettent une expansion des modalités sensorielles non-visuelles? Certaines hypothèses suggèrent des modifications anatomiques pour tenter d'expliquer cette plasticité hétéromodale chez l'aveugle (Bavelier et Neville, 2002; Pascual-Leone et al., 2005).

1.6.2 Mécanismes anatomiques de plasticité entre modalités sensorielles

Plusieurs types de modifications intermodales peuvent survenir suite à un changement comme une déprivation visuelle. Des exemples dans la littérature ont démontré que certains de ces changements se situent au niveau sous-cortical et d'autres au niveau cortical. La plupart de ces changements concernent l'amplification des connexions qui ont été décrites dans la section 1.5.3 sur les interactions multisensorielles chez le sujet voyant.

1.6.2.1 Modifications sous-corticales

Des changements dans la connectivité sous-corticale peuvent expliquer l'expansion des modalités sensorielles non-visuelles chez l'aveugle. Chez le rat-taupe (*Spalax ehrenbergi*), un rongeur fouisseur congénitalement aveugle, la faible innervation de la rétine provoque une dégénérescence partielle des structures visuelles (Ceil, 1946). Des études de traçage neuronal font mention d'une altération dans les projections du collicule inférieur, important relais auditif, vers le thalamus. En plus des projections vers le thalamus auditif, on retrouve également des projections vers le thalamus visuel (Doron et Wollberg, 1994). Cette connexion sous-corticale a aussi été observée chez la souris ZRDCT anophtalme (ZRDCT/An) (Piché et al., 2004) et le hamster énucléé à la naissance (Izraeli et al., 2002). Cette connexion pourrait expliquer comment de l'information auditive parvient à activer des aires corticales visuelles chez l'aveugle.

La présence de projections vers V1 provenant de noyaux thalamiques spécifiques non-visuels est une autre possibilité de changement sous-cortical qui pourrait expliquer l'activation des aires visuelles suite à une stimulation auditive. En effet, ces modifications ont été documentées chez l'opossum énucléé très tôt après la naissance où des projections des noyaux thalamiques spécifiques associés à la somesthésie (VP), l'audition (CGM) et la motricité (VL) vers V1 ont été démontrées (Karlen et al., 2006). Il est donc possible que de nouvelles connexions thalamocorticales, qui n'étaient pas

présentes chez le sujet voyant, se soient formées chez l'aveugle. Cependant, nous savons qu'il est même possible chez des animaux voyants d'avoir des connexions entre un noyau thalamique spécifique et une aire primaire sensorielle d'une autre modalité. En effet, des projections du CGLd vers A1 ont été observées chez le campagnol des champs (Campi et al., 2010). Le renforcement d'une connexion déjà existante entre un noyau thalamique spécifique non visuel et une aire visuelle pourrait donc expliquer la présence d'activité auditive dans le cortex visuel de l'aveugle.

Finalement, une autre hypothèse sur les modifications sous-corticales est la présence de connexions directes entre des noyaux thalamiques multisensoriels et des aires sensorielles primaires. Nous savons que ce type de connexion existe déjà chez le sujet voyant, tel qu'expliqué dans la section 1.5.3 (Driver et Noesselt, 2008). Ces circuits nerveux déjà présents chez le voyant pourraient être renforcés chez l'aveugle ce qui apporte une autre hypothèse anatomique à l'activation des aires visuelles par l'audition.

1.6.2.2 Modifications corticales

Les changements au niveau cortical constituent l'autre catégorie de réorganisation anatomique. L'amplification du rétrocontrôle cortico-cortical pourrait expliquer l'activation des aires visuelles par des stimuli non-visuels (Bavelier et Neville, 2002). Des études d'imagerie ont montré, suite à une stimulation tactile ou auditive, l'activation concomitante du cortex pariétal et de l'aire visuelle primaire chez l'aveugle précoce (Alho et al., 1993; Kujala et al., 1992; Kujala et al., 1995a; Liotti et al., 1998; Weeks et al., 2000) et l'aveugle tardif (Buchel, 1998; Kujala et al., 1997). La plupart du temps, cette activation n'est pas ou peu présente chez le sujet voyant. Il est donc possible que l'amplification du rétrocontrôle cortico-cortical active les aires visuelles suite à une stimulation non-visuelle chez l'aveugle.

L'amplification des connexions directes entre les aires primaires sensorielles pourrait aussi expliquer le phénomène de plasticité intermodale retrouvé chez l'aveugle (Bavelier et Neville, 2002). Ces connexions ont été observées chez des animaux aveugles tels le

hamster énucléé (Izraeli et al., 2002), l'opossum énucléé (Karlen et al., 2006) et la souris Gnat -/- qui est fonctionnellement aveugle (Larsen et al., 2009). La rétine de cette souris mutante n'a pas de bâtonnets fonctionnels, mais la fonction de ses cônes est normale. Puisque la souris est un rongeur nocturne qui utilise surtout les bâtonnets pour voir, elle est considérée fonctionnellement aveugle. Chez le hamster énucléé, une connexion de A1 vers V1 a été décrite tandis que chez la souris aveugle, des projections de A1 et S1 vers V1 ont été documentées. Dans les deux cas, aucune amplification des connexions hétéromodales n'a été observée comparativement au sujet voyant. Chez l'opossum énucléé, des projections de A1 et S1 vers V1 ont été observées mais pas chez l'opossum voyant.

Finalement, l'augmentation de l'activité des régions multisensorielles qui existent en périphérie des aires unimodales est un autre mécanisme possible d'interaction intermodale (Driver et Noesselt, 2008). Chez l'aveugle, une amplification de ces connexions due à une prise en charge des territoires corticaux visuels par les autres modalités pourrait être possible. Par exemple, chez l'opossum énucléé très tôt après la naissance (P4), les aires périphériques (incluant une nouvelle aire « X » située entre les aires 17 et 18) reçoivent beaucoup plus d'influx multimodaux que chez le modèle voyant (Kahn et Krubitzer, 2002).

1.6.3 Provenance des changements anatomiques

Toutes les hypothèses présentées ci-dessus pourraient expliquer la présence d'interactions intermodales entre diverses modalités sensorielles. Plusieurs scientifiques pensent qu'avec l'acquisition de nouvelles habiletés ou suite à des changements comme la déprivation sensorielle, les modifications observées au cerveau s'opèrent selon deux étapes successives (Grafton et al., 1992; Jenkins et al., 1994; Karni et al., 1995; Karni et al., 1998; Pascual-Leone et al., 2005; Seitz et al., 1990). Tout d'abord, le cerveau passerait par une phase de renforcement de connexions déjà existantes et par la suite, il y aurait possibilité de formation de nouvelles voies nerveuses. Deux mécanismes d'interaction intermodale sont donc présentés ici : l'amplification du nombre de

connexions déjà existantes et l'apparition de nouvelles connexions. Le premier mécanisme est présent lorsque, par exemple, entre deux structures, le nombre de connexions est augmenté, alors que le deuxième mécanisme est présent lorsque des connexions apparaissent entre deux structures qui n'avaient auparavant aucune connexion les reliant.

Depuis quelques années, un troisième mécanisme d'interaction intermodale est de plus en plus investigué : le démasquage de connexions déjà présentes. En effet, certains chercheurs supposent que lors du développement de l'innervation des différentes structures sensorielles, les connexions se forment majoritairement de manière imprécise, et que certaines connexions, dites ectopiques, seraient « masquées » sur une base de compétition fonctionnelle (Bourgeois et Rakic, 1993; Huttenlocher et al., 1982; Zielinski et Hendrickson, 1992). Selon eux, le démasquage de ses connexions après déafférentation expliquerait les patrons d'activation intermodaux observés suite à une déprivation visuelle. Par contre, il a été démontré que même ce démasquage de connexions est présent chez le voyant. En effet, suite à une déprivation visuelle transitoire de cinq jours en masquant les yeux de sujets normalement voyants, on a démontré une activation du cortex occipital lors de tâches tactiles et auditives (Pascual-Leone et Hamilton, 2001). Dans ce cas, le court laps de temps élimine la possibilité d'une activation due à de nouvelles connexions intermodales, renforçant l'hypothèse du démasquage de connexions déjà existantes. Par la suite, lors du démasquage, aussi peu que 12 à 48 heures d'exposition à la lumière suffisent pour que l'activation du cortex occipital disparaisse (Pascual-Leone et Hamilton, 2001).

1.6.4 Période critique

L'importance de l'activité au sein des cortex sensoriels et l'étendue des connexions synaptiques sont liées à l'expérience sensorielle présente pendant la période critique du développement (Cohen et al., 1999; Sadato et al., 2002). Chez l'humain et chez la souris, elle correspond respectivement à l'adolescence et à la fin de la première semaine suivant la naissance. C'est durant cette période que s'opèrent d'importants changements dans la

connectivité dont certains seront permanents. Au-delà de cette période, la plasticité du cerveau est limitée. En effet, il a été démontré que plus tôt la perte d'un sens survient dans le développement d'un individu, meilleur sera son adaptation compensatoire. Chez les humains aveugles, la perte précoce de la vision (avant l'adolescence) mène à une meilleure localisation sonore (Voss et al., 2004) ainsi qu'à un traitement plus rapide de l'information auditive (Gougoux et al., 2004) que lorsque la cécité survient tardivement (après l'adolescence). Plusieurs études ont démontré que l'aveugle précoce utilise davantage son cortex occipital suite à une stimulation tactile ou auditive que l'aveugle tardif (Buchel et al., 1998; Burton et al., 2004; Cohen et al., 1999; Sadato et al., 2002; Veraart et al., 1990; Voss et al., 2006; Wittenberg et al., 2004). En effet, l'inactivation du cortex visuel par stimulation magnétique transcraniale empêche la lecture du braille et le langage parlé chez l'aveugle précoce mais pas chez l'aveugle tardif (Amedi et al., 2003; Cohen et al., 1997). Tous ces exemples démontrent à quel point il existe des différences fonctionnelles entre deux modèles de cécité où la déafférentation survient avant et après la période critique. Le moment de la déafférentation est donc un facteur important pour prédire les changements anatomiques et fonctionnels du cerveau. Dans la présente étude, deux souches de souris présentant une perte de la vue à des moments différents sont comparées.

1.7 Modèles animaux utilisés

Dans notre laboratoire, deux souches de souris sont utilisées: la souris mutante anophtalme ZRDCT/An et la C57BL/6 voyante ou énucléée. Ces souris sont élevées dans un environnement « enrichi », où les cages sont plus grandes que celles normalement prescrites, avec plus de litière et de tubulures en plastique dans lesquelles les souris creusent des galeries, et où la nourriture est répartie afin de les obliger à la rechercher activement. Il a été démontré dans notre laboratoire qu'une souris élevée dans un tel milieu présente une activation auditive beaucoup plus étendue dans les aires visuelles primaire et secondaire qu'une souris élevée dans un milieu standard. Ainsi, le cortex se développe davantage et nous avons donc plus de chance d'y observer un développement cortical optimal (Piché et al., 2004; Sale et al., 2009).

1.7.1 La souris ZRDCT/An

La souris ZRDCT/An est un modèle naturellement prédisposé pour des recherches sur la plasticité intermodale car cette souche mutante ne développe ni rétine, ni nerf optique, mimant une perte de la vue précoce. En effet, cette souris porte une mutation (également responsable d'anophtalmie congénitale humaine) nommée *ey1* sur le gène *Rx/rax* du chromosome 18 (Tucker et al., 2001), causant une régression des primordia optiques entre les jours embryonnaires (E) 9.0 et 11.5. Par conséquent, les cellules ganglionnaires de la rétine qui naissent habituellement vers E12.5 chez la souris voyante (Chase et Chase, 1941) ne se développent pas et l'œil, le nerf optique et la voie rétino-géniculée ne se forment pas. Chez la souris ZRDCT/An, le noyau thalamique visuel ne reçoit donc pas d'innervation rétinienne, ce qui permet d'éliminer la contribution précoce de l'activité spontanée de la rétine embryonnaire dans le développement de la spécification des aires corticales ainsi que toute l'influence que les axones rétino-fuges pourraient avoir eu sur le thalamus visuel. Par contre, les afférences thalamo-corticales, ayant un développement indépendant de la présence des voies visuelles périphériques, se mettent en place normalement mais ne transmettent pas d'information visuelle pendant la période périnatale. Le cortex visuel entretient donc des connexions réciproques avec le thalamus visuel, mais ces connexions seraient en moins grand nombre en comparaison avec des souris qui possèdent un système visuel normalement constitué (Godement et al., 1979; Kaiserman-Abramof et al., 1980).

Les souris de cette souche sont homozygotes pour cette mutation. Dans certains cas, la pénétrance de la mutation est incomplète et 10% des souris naissent avec un œil microphthalmalme et moins de 1% naissent avec les deux yeux microphthalmalmes. Chez cette dernière, même si la vision est anormale, une stimulation visuelle peut être acheminée vers V1 à cause de la présence des voies visuelles. Étant donné que ces souris sont rares, nous utilisons des souris de la souche C57BL/6 comme groupe contrôle.

1.7.2 La souris C57BL/6 voyante et énuclée

La souris C57BL/6 est pigmentée et a un développement normal du système visuel. Elle possède donc une vision normale. Chez cette souris, les fibres en provenance de la rétine atteignent le CGLd vers E14 (Clancy et al., 2001) et les fibres thalamo-corticales arrivent dans la sous-plaque corticale dès E15 (Lopez-Bendito and Molnar, 2003). Il existe donc une fenêtre développementale où l'activité spontanée en provenance des fibres rétinienne interagissent avec les précurseurs des neurones qui formeront le cortex visuel primaire dans la sous-plaque. La couche IV termine sa maturation à E17, soit une journée avant la naissance, puis les fibres thalamo-corticales atteindront la couche IV du cortex visuel au 3^e jour postnatal (P3) (Clancy et al., 2001).

Énuclée à la naissance, la C57BL/6 est un modèle de cécité plus tardif que la ZRDCT/An. En effet, cette souris aura un développement normal des voies visuelles pendant la période embryonnaire, et ce n'est qu'à la naissance, lors de l'énucléation, que les voies visuelles seront coupées. Le thalamus visuel aura donc été innervé pendant une courte durée par les afférences rétinienne. En effet, les connexions entre la rétine et le CGLd ont pu s'établir vers E14, mais ont été détruites brusquement six jours plus tard. De plus, cette déafférentation survient avant la mise en place définitive de la couche IV et avant l'arrivée des fibres thalamo-corticales. Cependant, les neuroblastes ont été influencés dans la sous-plaque pendant environ deux jours par l'activité spontanée présente dans les fibres rétinienne atteignant le CGLd. Suite à l'énucléation, les nerfs optiques, le chiasma et les tractus optiques régressent. Il y a alors mort et dégénérescence des voies visuelles rétinienne.

La C57BL/6 énuclée est un modèle de perte de la vue plus tardif que la ZRDCT/An, permettant l'étude comparée des aspects anatomique et fonctionnel de la réorganisation sensorielle chez les rongeurs aveugles.

1.7.3 Expériences antérieures sur nos modèles animaux

Plusieurs travaux antérieurs nous ont permis de mieux comprendre nos modèles animaux. Suite à une stimulation auditive chez la ZRDCT/An et la C57BL/6 énucléée, une activation du cortex visuel (détectée par une étude immunohistochimique de la protéine c-fos) a été observée. Toutefois, cette activation est différente dans ces deux cas. Alors que chez la souris anophtalme on observe une forte activité dans V1 et une activité plus faible dans V2, la souris C57BL/6 énucléée à la naissance démontre une activité auditive principalement dans V2 (Chabot et al., 2007). Une étude développementale de notre laboratoire a permis de déterminer que, chez la ZRDCT/An, le collicule inférieur, principal relais mésencéphalique de l'information auditive, projette des fibres ectopiques dans le CGLd et le noyau LP, une structure réciproquement connectée avec V2 entre P7 et P8 (Le Houillier et al., 2004). C'est donc un des chemins par lequel de l'information auditive peut atteindre le cortex visuel. Chez la souris énucléée, le collicule inférieur projette vers LP, mais non vers le CGLd (Chabot et al., 2007; Piché et al., 2004). Ces connexions sont inexistantes chez la souris voyante. À partir de ces résultats, nos travaux nous ont permis de dresser le schéma de l'état des connexions à l'âge adulte chez nos trois modèles (figure 1.12).

Tout récemment, une étude de 2-déoxyglucose faite chez la souris ZRDCT/An a montré une activation de V1 suite à la stimulation somesthésique (Tremblay et al, résultats non publiés). Ce cortex, au départ dédié à la vision, traite aussi des informations auditives et somesthésiques.

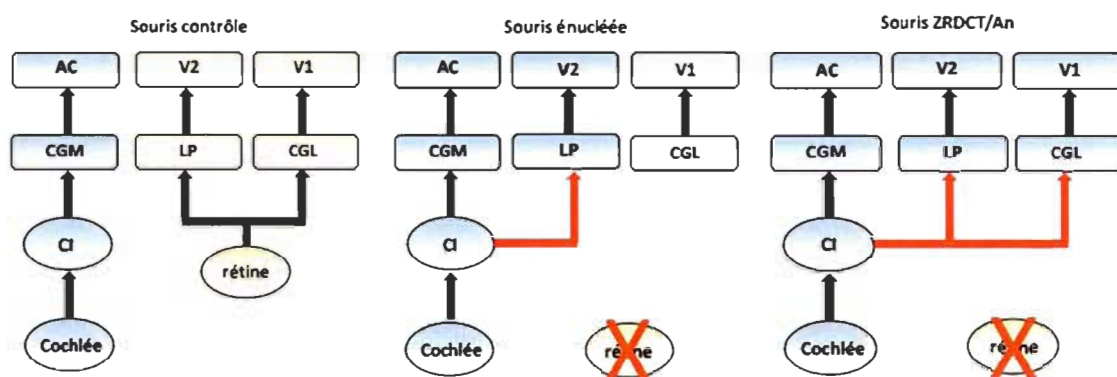


Figure 1.12 : Patron de connexions des modèles animaux

Les deux modes de déprivation sensorielle mènent à des patrons de connexions différents. Les structures en jaune répondent à des stimuli visuels, en bleu à des stimuli auditif et en gris, ils ne répondent ni à des stimuli visuels ni à des stimuli auditifs.

1.8 Considérations méthodologiques

Dans cette section, j'approfondirai certaines procédures qui seront présentées dans la section « material and methods » du chapitre 2. Plusieurs des protocoles utilisés lors des expérimentations figurent en annexe.

1.8.1 Traçage neuronal

Puisque la méthodologie employée dans cette étude porte surtout sur le traçage neuronal, il est nécessaire d'aborder ce sujet et de définir les notions de transport antérograde et rétrograde, et de donner les particularités des deux traceurs qui ont été choisis pour expérimenter : le dextran-biotine aminé (DBA) et la sous-unité B de la toxine du choléra (CTb).

1.8.1.1 Transports antérograde et rétrograde

Le neurone a besoin d'une quantité importante de protéines (neurotransmetteurs, neuropeptides, protéines du cytosquelette, etc.) pour subvenir à ses besoins et assurer ses fonctions. Puisque les ribosomes, structures impliquées dans leur biosynthèse, sont presque absents du cytoplasme des axones et de la partie terminale synaptique, la synthèse des protéines s'effectue principalement dans le corps cellulaire (Bear et al., 2007). Pour acheminer les protéines nouvellement synthétisées jusqu'à l'extrémité de l'axone, le neurone utilise le transport neuronal de l'axone.

Lorsque le transport de molécules dans un axone s'effectue du corps cellulaire vers les terminaisons synaptiques, on parle de transport antérograde (figure 1.13). Par exemple, les neurotransmetteurs synthétisés dans le corps cellulaire sont transportés antérogradement dans des vésicules et libérés dans la fente synaptique par le neurone pré-synaptique (Bear et al., 2007). En plus du transport antérograde, il existe un autre type de transport s'effectuant dans le sens contraire au mouvement antérograde. Le transport rétrograde permet de faire remonter des molécules de la partie terminale vers le corps cellulaire (figure 1.13). Ce transport est utilisé lorsque la partie terminale du neurone envoie des signaux au corps cellulaire pour l'informer des modifications dans les besoins métaboliques des terminaisons nerveuses (Bear et al., 2007). Dans d'autres cas, il peut être utilisé pour rapatrier diverses molécules vers le corps cellulaires dans le but de les dégrader, les recycler ou les réparer (Guénard, 1996).

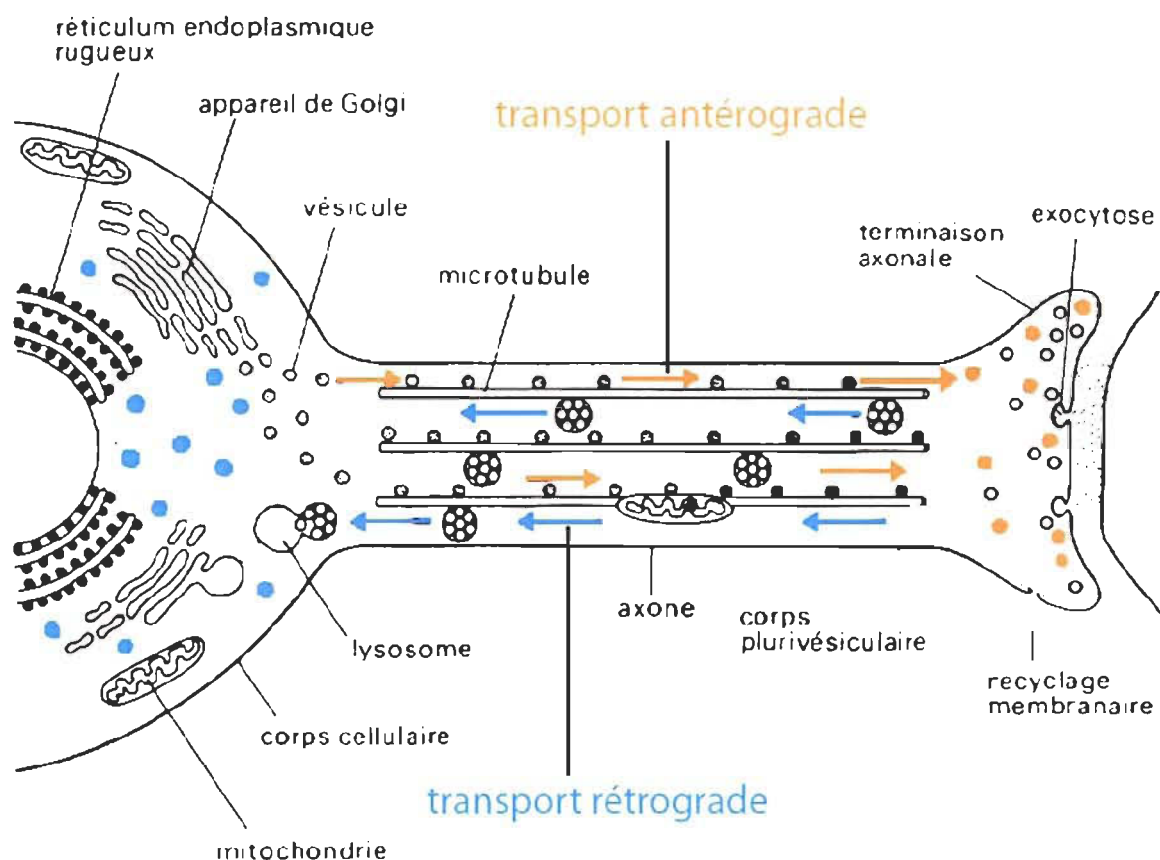


Figure 1.13 : Transport axonal rétrograde et antérograde

Les deux mécanismes de transport axonal sont représentés ci-haut. Le transport antérograde en rouge et le transport rétrograde en bleu. Modifié à partir de http://schwann.free.fr/neurobiologie_cellulaire03.html Université Montpellier.

Les éléments transportés, tels les protéines, sont stockés la plupart du temps dans des vésicules synaptiques. Ce sont ces vésicules qui sont transportées le long de l'axone. Le transport des vésicules est en partie assuré par des éléments du cytosquelette : les microtubules, les neurofilaments et les microfilaments (Guénard, 1996). De plus, pour chaque type de transport, une protéine spécifique sert de transporteur en se déplaçant le long du cytosquelette par un processus dépendant de l'ATP et du calcium. Il s'agit de la kinésine pour le transport antérograde et de la dynéine pour le transport rétrograde (Oztas, 2003).

Une grande majorité de traceurs neuronaux utilise le transport neuronal de l'axone pour voyager. Lorsque le traceur a les caractéristiques nécessaires pour utiliser le transport rétrograde, il est incorporé au niveau des terminaisons axonales et remonte vers le corps cellulaire. Sur une coupe histologique, on pourra y remarquer le corps cellulaire et parfois même les dendrites rempli de traceur. Puisque le traceur remonte le long de l'axone pour revenir à la source des influx nerveux, il indique donc les afférences du site d'injection, c.-à-d. ce qui projette vers le site d'injection.

Contrairement au traceur rétrograde, le traceur antérograde est incorporé au niveau du corps cellulaire ou de l'axone et migre vers la partie terminale. Il indique donc, en marquant les axones, les terminaisons axonales et parfois même les boutons synaptiques, les efférences du site d'injection, c.-à-d. les cibles des neurones qui ont incorporés le traceur au site d'injection.

Les transports axonaux rétrograde et antérograde n'ont pas les mêmes vitesses de déplacement. Le transport rétrograde s'effectue à une vitesse de 100 à 200 mm/jour et le transport antérograde à une vitesse allant de 0.1 à 400 mm/jour (Oztas, 2003). Ce dernier est souvent classé selon 2 sous-types de transport, un lent (0.1 à 6 mm/jour) et un rapide (200 à 400 mm/jour). Le transport lent serait utilisé par la cellule pour véhiculer des éléments servant à la réparation graduelle et constante de sa structure et remplacer des sous-unités du cytosquelette neuronal. Le transport rapide servirait plutôt à transporter des vésicules synaptiques et des neurotransmetteurs (Oztas, 2003). Il serait aussi responsable du transport des traceurs neuronaux. Néanmoins, la vitesse de déplacement des traceurs neuronaux à l'intérieur des cellules dépend surtout de la composition moléculaire du traceur et du mécanisme de capture du traceur par le neurone. En lien avec les traceurs utilisés dans la présente étude, ces points seront discutés dans les prochaines sections.

1.8.1.2 Dextran-biotine aminé

Le dextran-biotine aminé (DBA) est le premier traceur à avoir été expérimenté dans cette étude. C'est un traceur neuronal très utilisé depuis le début des années 1990. Sa structure moléculaire est constituée d'un sucre couplé à une biotine. L'affinité de la biotine pour l'avidine permet de révéler ce traceur par une histochimie du complexe avidine-biotine (système ABC) avec un protocole au 3,3'-diaminobenzidine (DAB) intensifié au nickel (voir le protocole de révélation en annexe A). Il peut être injecté par pression ou par iontophorèse étant donné la charge anionique qu'il porte (Reiner et al., 2000). Son poids moléculaire peut varier entre 3 000 et 20 000 D. Les DBA de faible poids moléculaire (3kD) sont préférentiellement transportés rétrogradement, alors que ceux de plus haut poids moléculaire (10kD) sont surtout transportés antérogradement (Reiner et al., 2000). Les DBA sont facilement incorporés dans les axones endommagés et moins bien par les terminaisons nerveuses (Jiang et al., 1993; Kobbert et al., 2000). L'incorporation des DBA dans les axones endommagés s'effectue par diffusion, alors que le transport du traceur par les neurones intacts, ce qui est plus rare, s'effectuerait par endocytose (Reiner et al., 2000). Le temps de survie chez l'animal suite à l'injection peut varier entre 2 et 21 jours dépendamment de la distance que le traceur doit parcourir pour marquer la cible d'intérêt (Vercelli et al., 2000). Dans ces travaux, le temps de survie chez la souris se situait entre 7 et 10 jours.

Les DBA comportent plusieurs avantages. Ils sont parmi les meilleurs traceurs neuronaux puisqu'ils marquent les fins détails neuronaux (figure 1.14) (Brandt et Apkarian, 1992; Kobbert et al., 2000; Reiner et al., 2000). La méthode de détection est rapide et facile d'exécution comparativement à bien d'autres traceurs (Brandt et Apkarian, 1992; Veenman et al., 1992). La stabilité de sa structure moléculaire est propice à l'observation et l'entreposage à long terme (Brandt et Apkarian, 1992). Il est aisé, lorsque injecté par iontophorèse, de restreindre la grandeur du site d'injection, ce qui permet de faire des études topographiques (Reiner et al., 2000). Lorsque le temps de survie de l'animal est long, le risque de transport transynaptique est très faible (Brandt et

Apkarian, 1992). Toutes ces raisons en ont fait un traceur de choix dans le cadre de cette étude.

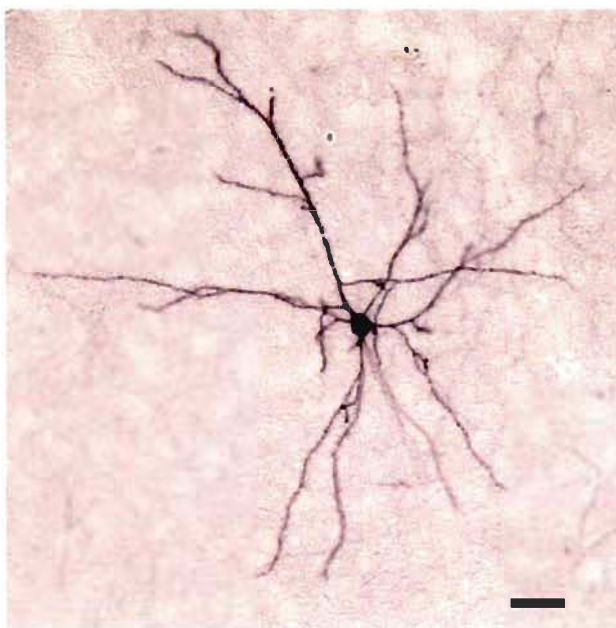


Figure 1.14 : Neurone marqué au DBA 3000.

Un corps cellulaire et ses dendrites rétrogradement marqué au DBA 3000. Il est à noter que la majorité des cellules marquées par ce traceur présentent rarement une arborisation dendritique aussi étendue qu'ici. Échelle 50 μ m.

Par contre, il existe quelques désavantages à l'utilisation des DBA. D'abord, il est possible que les fibres de passage qui ont été endommagées durant l'injection soient marquées (Brandt et Apkarian, 1992; Vercelli et al., 2000), ce qui pourrait fausser la validité des résultats en marquant une plus grande proportion de cellules qui ne seraient pas originaire du site d'injection. Puis, lors de l'utilisation du DBA 3kD, le traçage rétrograde est capricieux, c.-à-d. qu'une partie seulement des corps neuronaux sont marqués, ce qui ne facilite pas les études quantitatives (Vercelli et al., 2000). C'est principalement pour cette raison que nous avons décidé de confirmer et de comparer les résultats obtenus avec le DBA 3kD avec un autre traceur rétrograde, la sous-unité B de la toxine du choléra.

1.8.1.3 Sous-unité B de la toxine du cholera

La sous-unité B de la toxine du cholera (CTb) est le deuxième traceur à avoir été expérimenté au cours de cette étude. Elle a été introduite comme traceur rétrograde durant l'année 1977 (Sawchenko et Gerfen, 1985; Stoeckel et al., 1977). La toxine du cholera provient de la bactérie *Vibrio cholera* et sa sous-unité B est non-toxique et est la molécule responsable du transport du marqueur dans les neurones (Sawchenko et Gerfen, 1985). La CTb fait partie de la même classe de traceur que les lectines à cause de sa capacité à se fixer aux surfaces glycoconjuguées. En effet, la CTb se lie spécifiquement aux monosialoganglioside (Sawchenko et Gerfen, 1985).

La CTb est un traceur rétrograde très sensible (Luppi et al., 1987; Luppi et al., 1990). C'est pour cette raison que nous l'avons choisi. C'est aussi un excellent traceur antérograde (Angelucci et al., 1996; Luppi et al., 1990). La CTb est incorporée activement dans les vésicules des axones lésés et celles-ci seraient transportées le long du cytosquelette des axones et des dendrites. Le traceur reste dans les vésicules tout au long de son cheminement dans le neurone. Par la suite, les vésicules s'accumulent dans le corps cellulaire ce qui lui confère une apparence granulaire, et conséquemment, ne montre pas toute la morphologie du neurone (figure 1.15) (Kobbert et al., 2000). Pour visualiser les efférences lors des injections dans le cortex auditif, nous avons préféré utiliser le DBA. Le traceur est aussi incorporé dans les fibres de passages lésées, mais pas dans les fibres intactes (Luppi et al., 1990). Le temps de survie chez l'animal peut varier entre 1 à 10 jours (Vercelli et al., 2000), mais étant donné que la CTb voyage rapidement dans les axones (Luppi et al., 1990) et que le cerveau de la souris est petit, le temps de survie dans ces travaux se situait entre 2 et 3 jours. Au-delà de ce temps, il y avait plus de chance que le traceur soit incorporé dans les fibres de passages lésées (Vercelli et al., 2000) ou qu'il voyage au-delà des synapses (passage transsynaptique).

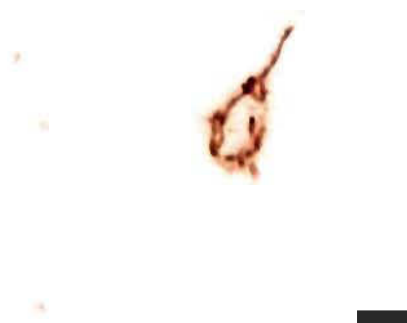


Figure 1.15 : Neurone marqué avec la CTb

Un corps cellulaire rétrogradement marqué par la CTb. Échelle 10 μ m.

Après avoir incubée dans un anticorps primaire (« goat anti-CTb ») et un anticorps secondaire (« donkey anti-goat »), la CTb peut être révélée par immunohistochimie du complexe avidine-biotine avec un protocole au DAB (voir le protocole de révélation en annexe B). La CTb peut être injectée par pression ou par iontophorèse (Luppi et al., 1990). Lorsqu'injectée par pression, les cellules au site d'injection sont souvent nécrosées, surtout si l'injection est massive, et cela peut venir interférer avec le captage du traceur dans les axones lésés. Injectée par iontophorèse, le site d'injection est généralement plus petit et la nécrose cellulaire est faible (Luppi et al., 1990). Cependant, dans ce travail, nous n'avons pas été en mesure d'injecter la CTb par iontophorèse. Même en dissolvant le traceur dans une solution saline, la charge électrique du traceur n'était pas propice à l'injection par iontophorèse puisqu'aucun site d'injection n'était apparent, et cela même après avoir fait varier plusieurs fois les paramètres d'injection. Nous avons donc dû injecter la CTb par pression. Pour éviter une trop grosse injection, nous avons rempli la pipette avec le minimum de solution qui était nécessaire pour obtenir un petit site d'injection afin de minimiser la nécrose cellulaire.

1.8.2 Microscopie et analyse des résultats

Les coupes histologiques sont analysées en microscopie à l'aide du logiciel Neurolucida version 7 (MBF Biosciences, Williston, Vermont). Chacun des cerveaux de souris a été coupé en deux séries, une qui a servi à la révélation du traceur et l'autre qui a été colorée au crésyl violet pour l'identification et la délimitation des aires corticales et des régions sous-corticales. Voici les étapes effectuées lors de l'analyse d'une coupe histologique. Les explications seront détaillées de manière à ce que d'autres travaux puissent être reproduits de la même façon. Tout d'abord, nous avons tracé un contour fermé (« closed contour ») de la partie corticale et de la partie sous-corticale d'une coupe révélée (figure 1.16). Il est à noter que le logiciel quantifie seulement les cellules situées dans des contours fermés. Ensuite, pour avoir une représentation schématique plus exacte de la coupe à analyser, il est possible de dessiner des détails de la coupe, comme l'hippocampe, ce qui facilitera son analyse lors de la superposition du traçage avec la coupe adjacente colorée au crésyl (voir la figure 1.16 B pour un exemple de traçage avec détails). Par contre, le logiciel Neurolucida n'est pas doté d'un outil de dessin. Pour dessiner des détails, on peut tracer des contours ouverts (« end open contour »), car ces contours ne sont pas pris en compte lors de l'analyse quantitative faite par le logiciel.

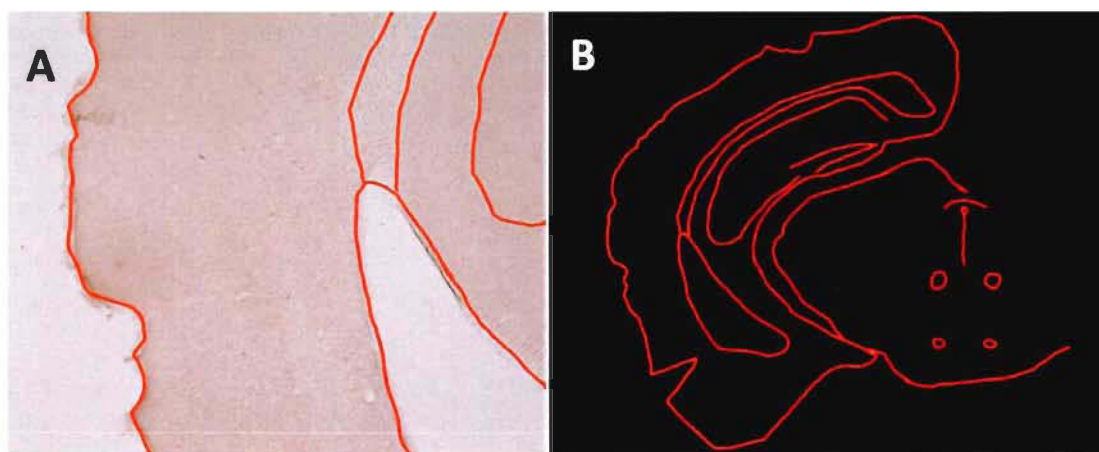


Figure 1.16 : Traçage du contour de la coupe

A Les contours de la coupe histologique sont tracés en rouge. *B* Représentation du contour complet de la coupe représenté à la figure A.

Par la suite, toutes les cellules qui ont été révélées, soit avec le traceur DBA 3kD ou la CTb, ont été cartographiées (figure 1.17). Pour optimiser la recherche des cellules marquées, nous avons utilisé la fonction « meander scan » de NeuroLucida, ce qui nous a permis de scanner l'intérieur du contour tracé sans en omettre une partie.

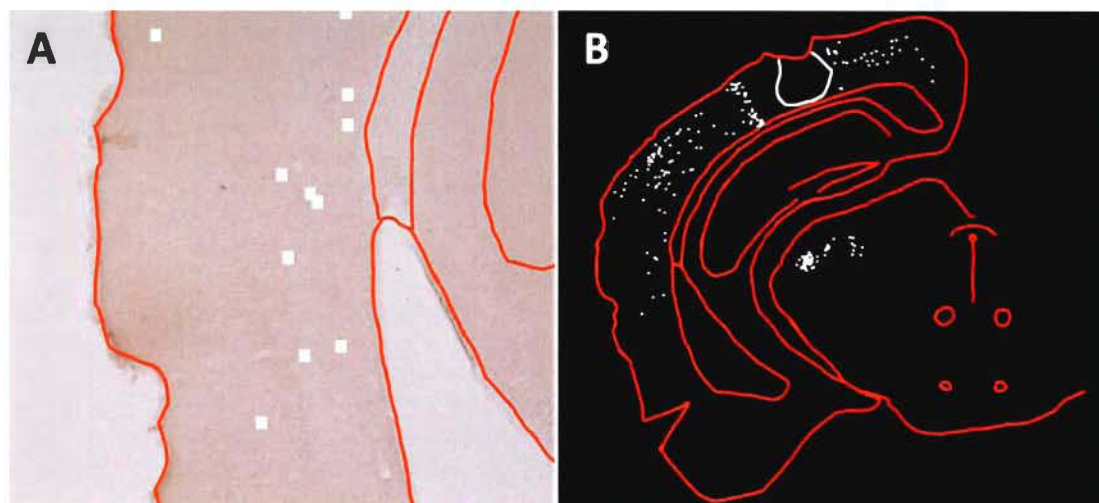


Figure 1.17 : Cartographie des cellules marquées à la CTb

A Les cellules cartographiées de la coupe histologique sont représentées en blanc ainsi que sur l'image B.

Puis, une fois que toutes les cellules révélées ont été cartographiées, nous avons superposé le contour ainsi que les cellules cartographiées à la coupe sériée adjacente colorée au crésyl violet (figure 1.18). De cette façon, nous avons pu délimiter par des contours fermés « closed contour » les aires corticales et sous-corticales à l'aide des critères de Caviness (Caviness, 1975). Pour avoir une meilleure visualisation de la coupe, une couleur différente de contour a été assignée à chaque aire délimitée. La même couleur peut toutefois être utilisée deux fois. Lorsque la coupe à analyser contient des régions qui ne sont pas d'intérêt pour la recherche de cellules, par exemple V1 qui contient le site d'injection, il est utile de délimiter ces régions avant de procéder à la cartographie cellulaire ce qui permet de sauver du temps. De plus, il est aussi utile de délimiter le site d'injection avec un contour ouvert afin d'éviter de cartographier inutilement des cellules marquées, comme démontré à la figure 1.17 B.

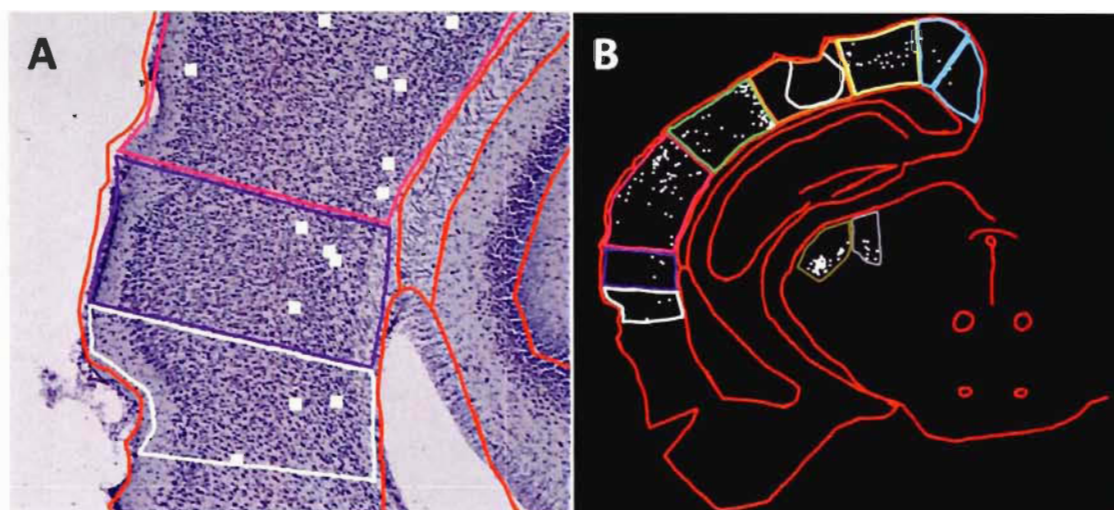


Figure 1.18 : Délimitation des aires corticales et structures sous-corticales

A Le traçage de la coupe et la cartographie cellulaire sont superposés à la coupe sériée adjacente colorée au crésyl violet pour y faire la délimitation des aires corticales et sous-corticales. *B* Vue de l'ensemble du tracé représenté en *A*.

Finalement, pour obtenir l'analyse de la distribution laminaire des neurones dans chacune des aires néocorticales (Au, Som, M, TeA et PtA), nous avons tracé deux contours supplémentaires comprenant soit les couches supragranulaires (I-II-III) soit les couches infragranulaires (V-VI). La couche IV ne fait pas partie de l'équation calculant la distribution laminaire, elle n'a donc pas été entourée ici (figure 1.19).

Pour la suite de l'analyse, nous avons utilisé le logiciel Neurolucida Explorer version 4.60.1 (MBF Biosciences, Williston, Vermont). À l'aide de celui-ci, il est possible d'obtenir le nombre de cellules retrouvées dans chacune des régions délimitées (aires corticales et région laminaire). De plus, il est facile avec ce logiciel d'exporter des images telles que présenté à la figure 1.19 B. Les résultats ont été compilés dans Microsoft Excel. Une analyse de variance à mesures répétées (ANOVA) a été appliquée utilisant le logiciel SPSS v.16. Toutes les images prises au microscope ont été recadrées et la luminosité et le contraste ont été ajustés à l'aide du logiciel Adobe Photoshop.

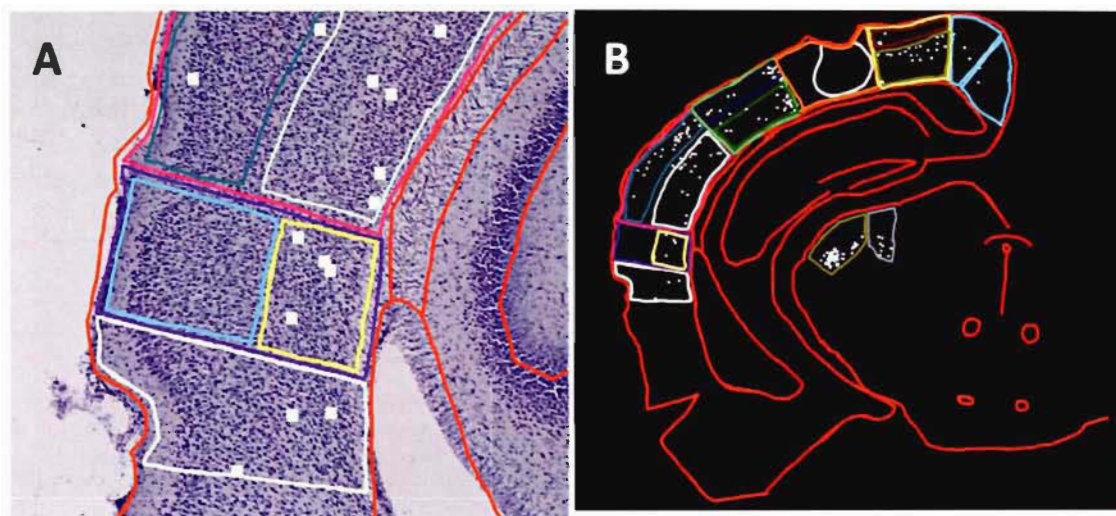


Figure 1.19 : Délimitation des régions supra- et infra-granulaire

A Les cellules cartographiées sont divisées en région supra et infra-granulaire à l'intérieur des aires préalablement délimitées. *B* Vue de l'ensemble du tracé représenté en *A*.

1.9 Objectifs de la recherche

L'objectif général du projet est d'identifier et de comparer les projections afférentes du cortex visuel primaire chez la souris mutante ZRDCT/An et les souris C57BL/6 voyante et énuclée. Les résultats attendus permettront de déterminer l'effet d'une déprivation visuelle précoce et tardive sur la connectivité de V1. Ils permettront aussi de mieux comprendre les causes des changements fonctionnels retrouvés chez les aveugles.

1.9.1 Objectifs spécifiques

À ce jour, quelques études ont été menées sur le phénomène de la plasticité intermodale. Dans notre laboratoire, une activation du cortex visuel a été observée suite à une stimulation auditive chez les souris ZRDCT/An et C57BL/6 énuclée à la naissance. Toutefois, cette activation est différente dans les deux cas. Alors que chez la ZRDCT/An on observe une forte activité dans V1 et une activité plus faible dans V2, la souris

énuclée démontre une activité auditive principalement dans V2 (Chabot et al., 2007). Quelle est la source anatomique de ces activations intermodales visuelles et d'où provient la différence d'activation de ces deux modèles de cécité? Ce sont deux questions auxquelles je tenterai d'apporter une réponse. Pour se faire, les afférences corticales et sous-corticales de l'aire visuelle primaire ont été investiguées pour tester l'hypothèse stipulant que le cortex visuel des souris aveugles a la capacité de recevoir des influx provenant d'aires sensorielles et de structures sous-corticales non-visuelles et qu'il existe une différence dans la quantité ou la nature des projections chez les souris voyante, énuclée ou anophtalme.

Il existerait trois mécanismes pouvant fournir une explication à ces activations intermodales : 1- le démasquage de connexions déjà présentes, 2- l'apparition de nouvelles connexions et/ou 3- le renforcement des connexions intermodales existantes. Chez nos souris, la présence de connexions ectopiques envahissant des structures thalamiques et corticales privées de leurs afférences normales expliquerait en partie ce phénomène compensatoire. Nous savons qu'il existe chez la ZRDCT/An une connexion entre le CI et le CGLd qui n'est pas présente chez la souris énuclée (Chabot et al., 2007; Piché et al., 2004). De cette façon, l'information auditive peut être transmise jusqu'à V1. Mais il ne semble pas que cette voie soit la seule source d'activation visuelle puisque nous n'avons retrouvé que très peu de fibres dans le CGLd. Suite à une stimulation auditive, la C57BL/6 énuclée démontre une activation dans V2 tout comme la ZRDCT/An et cette activation peut provenir en partie d'une connexion qui a été retrouvée entre le CI et LP, une structure réciproquement connectée avec V2 (Chabot et al., 2007). Toutes ces connexions précédemment citées sont inexistantes chez la souris voyante. Dans ce travail, je tenterai de connaître les autres voies anatomiques menant à une activation des aires visuelles en investiguant la connectivité afférente de V1 chez nos trois modèles de souris. Suivant des injections de traceurs neuronaux rétrogrades dans V1, je cartographierai les corps cellulaires neuronaux marqués pour voir quelles structures projettent sur V1 et quelle est la quantité des connexions présentes. De plus, j'analyserai la distribution laminaire des aires néocorticales, ce qui m'indiquera la nature des connexions établies entre les différentes aires corticales et V1 (feedback,

feedforward ou latérale). Une comparaison, sur ces points, des trois modèles animaux pourra mieux nous renseigner sur les changements anatomiques apportés après une déprivation visuelle et ainsi nous aider à comprendre les causes des changements fonctionnels retrouvés chez les aveugles.

1.9.2 Importance et originalité de la recherche

Le projet présenté ici entre dans un processus très vaste ayant pour but de mieux cerner les aspects anatomiques de la plasticité intermodale. En effet, les résultats de ces travaux permettent d'étudier plus en détail les modifications de la connectivité cortico-corticale et thalamo-corticale dans les modèles expérimentaux présentés ci haut. Chez la souche de souris anophtalme mutante, (modèle animal très représentatif de la réalité développementale de l'humain aveugle de naissance) et chez la souris énucléée (modèle représentant une perte de la vue plus tardive), ces travaux permettent de comparer l'étendue des projections intra-corticales et sous-corticales chez ces deux rongeurs, ce qui aidera à comprendre les mécanismes neurologiques permettant une expansion compensatoire des modalités sensorielles non visuelle. De plus, une des particularités de ces travaux est que très peu d'articles retrouvés dans la littérature comparent l'effet d'une déprivation précoce et tardive chez le même modèle animal dans une étude de traçage. Finalement, au niveau clinique, connaître les mécanismes sous-jacents à un tel phénomène de plasticité intermodale permettrait d'étudier les facteurs qui l'influencent et d'avoir une incidence sur divers programme de réhabilitation tels que la pose de prothèses visuelle ou auditive.

CHAPITRE 2

ARTICLE

Titre: Cortical and subcortical projections to primary visual cortex in anophthalmic, enucleated and sighted mice.

Résumé: Jusqu'à tout récemment, les cortex sensoriels primaires étaient connus pour recevoir des influx provenant de la même modalité. Cependant, de nouvelles découvertes montrent des connexions entre les cortex sensoriels primaires. Il a été démontré que la perte précoce de la vue chez des humains peut mener à l'activation du cortex visuel primaire par des stimuli auditif et tactile. Cette activation intermodale pourrait survenir selon trois mécanismes : le démasquage de connexions, l'apparition de nouvelles connexions et/ou le renforcement de connexions intermodales existantes. Dans cette étude, les afférences corticales et sous-corticales de l'aire visuelle primaire ont été investiguées chez les souris voyante, énucléée et anophtalme pour voir si le cortex visuel a la capacité de recevoir des influx provenant d'aires sensorielles non-visuelles et s'il existe une différence dans la quantité ou le type de projections chez les trois modèles de souris. Les résultats démontrent, chez tous les groupes animaux, des connexions directes de type « feedback » entre l'aire visuelle primaire et les autres aires sensorielles primaires, les aires motrices et associatives. Cette étude vient confirmer que les afférences provenant de différentes modalités s'intègrent dans les aires primaires et peuvent permettre un traitement de l'information multisensorielle à ce niveau.

Contribution des co-auteurs à l'article: Valérie Charbonneau a rédigé l'article, fait toutes les expériences et l'analyse des résultats. Virginie Boucher a aidé lors des expériences, lors de la conception des graphiques et des tableaux et a aidé avec l'analyse statistique. Marie-Eve Laramée a aidé à l'élaboration des protocoles expérimentaux et lors des expériences. Toutes les expériences ainsi que la rédaction de l'article ont été réalisées sous la supervision du co-directeur Gilles Bronchti Ph.D et du directeur de recherche Denis Boire, Ph.D.

CORTICAL AND SUBCORTICAL PROJECTIONS TO PRIMARY VISUAL CORTEX IN ANOPHTHALMIC, ENUCLEATED AND SIGHTED MICE

Authors: Valérie Charbonneau^{1, 2}, Virginie Boucher^{1, 2}, Marie-Eve Laramée^{1, 2}, Gilles Bonchti^{1, 2} and Denis Boire^{1, 2, 3}

Authors and affiliations : ¹ Département de Chimie-Biologie; ² Groupe de Recherche en Neurosciences, Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, Canada; ³ École d'optométrie, Université de Montréal, Montréal, Canada

Running title: Connections to primary visual cortex in blind mice

Correspondence to:

Denis Boire Ph.D.

3351, boul. des Forges

C.P. 500, Trois-Rivières (QC)

G9A 5H7

Telephone: 819-376-5011 ext 4492

Fax: 819-376-5084

E-mail: Denis.Boire@uqtr.ca

This article has not been submitted. Charbonneau V has written the manuscript, made all the experiences and performed the analysis of the results. Boucher V has helped with the experiments and the statistical analysis. Laramée ME has helped in the elaboration of the experimental protocol. As, respectively, co-director and director of research, Bronchti G and Boire D have supervised all this work.

ABSTRACT

The purpose of this study was to identify and compare the projections to the primary visual cortex in intact and enucleated C57BL/6 and ZRDCT anophthalmic mice. Until recently, primary sensory cortices were thought to be unimodal. However, recent evidence suggest that direct connections exist between primary sensory cortices. Early loss of sensory driven activity in blind subjects can lead to activations of the primary visual cortex by haptic or auditory stimuli. This intermodal activation following blindness is believed to arise through three possible mechanisms: unmasking of already present cortical connections, sprouting of novel cortical connections and enhancement of intermodal cortical connections. Studies in humans have demonstrated heteromodal activation of visual cortex following relatively short periods of blindfolding. This suggests that the primary visual cortex in normal sighted subjects receives afferents either from multisensory association cortices or primary sensory cortices dedicated to non-visual modalities. In this study, the cortical afferents to the primary visual cortex were investigated in order to test the hypothesis that the visual cortex receives non-visual sensory input and that a difference exists in the quantity and/or the types of projections found in sighted, enucleated and anophthalmic mice. This study demonstrates extensive direct connections of primary visual cortex with non-visual primary sensory areas, motor and association cortices in all animal groups. It provides evidence that information from different sensory modalities can be integrated at early cortical stages and that visual cortex activations following visual deprivations can be explained partly by already present intermodal corticocortical connections.

KEYWORDS

Mice, anophthalmic, enucleated, plasticity, intermodal, β -fragment of cholera toxin, biotinylated dextran amine, visual cortex

INTRODUCTION

It is well established that primary sensory cortices, formerly believed to be unimodal, can process multisensory inputs. Anatomical (Budinger et al., 2006; Cappe and Barone, 2005; Clavagnier et al., 2004; Rockland and Ojima, 2003), electrophysiological (Brosch et al., 2005; Giard and Peronnet, 1999; Schroeder et al., 2003) and neuroimaging studies (Driver and Noesselt, 2008; Foxe et al., 2002; Ghazanfar et al., 2005; Laurienti et al., 2002) demonstrate that crossmodal interactions can occur at early levels of cortical processing. There is electrophysiological evidence for visuo-auditory (Bizley et al., 2007; Bizley and King, 2008; Giard and Peronnet, 1999; Molholm et al., 2002) or somato-auditory connections (Foxe et al., 2000; Murray et al., 2005) between low-level sensory cortices. In addition, very short latencies could rule out long multisynaptic pathways originating in association areas (Senkowski et al., 2007; Sperdin et al., 2009). Tract tracing studies show direct projections from the primary auditory (A1) to the primary visual areas (V1) in macaques (Falchier et al., 2002), cats (Hall and Lomber, 2008) ferrets (Allman et al., 2008) and mice (Larsen et al., 2009). In addition, direct projections from A1 to early visual, olfactory, and somatosensory cortical areas were demonstrated in the gerbil (Budinger et al., 2000).

Multisensory processing in low level cortical areas questions the hierarchical model of cortical processing. Two categories of corticocortical connections have been described. Feedforward connections convey sensory information to higher order areas, and feedback connections generally modulate outputs from lower level cortices (Felleman and Van Essen, 1991; Rockland and Pandya, 1979). These connection patterns can be distinguished by the radial distribution of the cells of origin and of the terminal arbors of their axons (Rockland and Pandya, 1979).

In human imaging studies, differences in the activation of visual areas following auditory and tactile stimulations are found between early and late onset of blindness (Amedi et al., 2003; Buchel et al., 1998; Burton, 2003; Cohen et al., 1997; Cohen et al., 1999; Voss et al., 2008), but the neural substrate for this different activation remain unclear. In animal studies, activation of the primary visual cortex by auditory and tactile

stimulation following diverse regimen of visual deprivations are shown in models of early blindness (Bronchti et al., 2002; Chabot et al., 2007; Heil et al., 1991; Izraeli et al., 2002; Kahn and Krubitzer, 2002; Karlen et al., 2006; Piché et al., 2004; Toldi et al., 1994). Chabot et al. (2007) found that auditory stimulation induces the expression of c-Fos protein in the primary visual cortex of ZRDCT anophthalmic (ZRDCT/An) mice and not in C57BL/6 mice enucleated at birth. Moreover, the inferior colliculus, an important relay for auditory processing, was shown to project to the LGNd in the ZRDCT/An strain and not in the C57BL/6 enucleated mice (Piché et al., 2004). This ectopic pathway could contribute to the auditory activation of V1, but because this projection is quite sparse and the expression of auditory evoked c-Fos labeling in V1 is high, the contribution of other routes by which auditory information can reach V1 in the ZRDCT/An mice cannot be excluded. For instance, an increase of the cortical input to V1 originating in the auditory cortex or its modification from a modulatory feedback type to a driving feedforward one are two possible hypotheses. In the present study, the afferents to V1 in sighted C57BL/6 mice, are compared to those in the anophthalmic ZRDCT and the enucleated C57BL/6 mice. The laminar distribution of the retrogradely labeled neurons in neocortical areas in each animal group was investigated to determine if these projections are feedforward or feedback in nature.

MATERIAL AND METHODS

Animals and experimental group

Animals were treated in accordance with the regulations of the Canadian Council for the Protection of Animals (CCPA) and were approved by the Animal Care committee of the Université du Québec à Trois-Rivières. Congenitally anophthalmic ZRDCT/An (n = 15) (Chase and Chase, 1941; Tucker et al., 2001) and C57BL/6 mice (Charles River, Montreal, Canada) from our colonies were used. Normal C57BL/6 mice (n = 13) served as controls and neonatally enucleated C57BL/6 mice (n = 10) were studied as a model of visual deprivation occurring later than in anophthalmic mice (Chabot et al., 2007). The cases are detailed in Table 1. All animals were kept in a light/dark cycle of 14/10 h and were adults when sacrificed.

Table 1 : Animal details

Injection, tracer and strain	number of animals
<u>BDA 3000 MW (in V1)</u>	
C57BL/6	2
C57BL/6 enucleated	2
ZRDCT/An	2
<u>BDA 3000 MW (in Au)</u>	
C57BL/6	2
C57BL/6 enucleated	0
ZRDCT/An	3
<u>BDA 10000 MW (in Au)</u>	
C57BL/6	3
C57BL/6 enucleated	3
ZRDCT/An	4
<u>CTb (in V1)</u>	
C57BL/6	6
C57BL/6 enucleated	5
ZRDCT/An	6

Neonatal enucleation

Bilateral enucleations of C57BL/6 mouse pups were performed within 24h following birth under deep anesthesia by hypothermia. The palpebral fissure was opened with a scalpel, the eyeball was gently pulled out and the optic nerve sectioned. Ocular orbits were filled with Gelfoam (Upjohn, Kalamazoo, Michigan, USA) and newborns were warmed until complete awakening before being returned to their mother.

Neuronal tracing

Surgical anesthesia was achieved and maintained with inhalation of isoflurane 1.5-2.5% and vital signs were monitored throughout the procedure. The animals were placed in a stereotaxic apparatus and a small amount of Xylocaine 2% (AstraZeneca Canada,

Mississauga, Ontario) was locally injected under the scalp. Control mice were protected from ocular dryness by applying ophthalmic ointment (Polysporin; Pfizer Canada, Toronto, Ontario). A longitudinal incision was made along the scalp midline and the posterior part of the skull was exposed. Under a surgical microscope, a small craniotomy was performed 3.7 mm caudal and 2.5 mm lateral to Bregma allowing a dorsal view of V1 or at 2.9 mm caudal and 2.0 mm lateral with a 70° angle for injections in auditory cortex (Au). The dura-mater over the area of penetration was carefully removed and a glass micropipette filled with β -fragment of cholera toxin (CTb) or biotinylated dextran amine (BDA) was inserted. Retrograde neuronal tracing was achieved in 17 animals through the injection in V1 of about 100 nl of CTb (1% in phosphate buffered saline (PBS)) (Molecular Probes, Cedarlane Laboratories, Ontario, Canada). CTb was pressure injected (microInjector, Tritech Research, Los Angeles, CA, USA) through glass micropipettes at depths ranging between 150 μ m and 450 μ m from the pial surface. In six cases (Table 1), a 10% solution of BDA 3000 MW in PBS (Molecular Probes, Cedarlane Laboratories, Ontario, Canada) was iontophoretically-injected through glass micropipettes (20-40 μ m tip diameter) into V1 to see retrogradely labeled neurons. A 1.5 μ A positive current with a 7 seconds duty cycle was applied for 10-15 minutes at two depths of 100 μ m and 550 μ m from the pial surface. Retrogradely labeled neurons charted with BDA 3000 MW were then compared with CTb. Anterograde tracing was done with 10% solution of both BDA 3000 and 10000 MW in PBS (Molecular Probes, Cedarlane Laboratories, Ontario, Canada) using the same injection parameters as described above. Injections were performed in the auditory cortex (Au) of 10 animals with BDA 10000MW and five animals with BDA 3000 MW to see fibers that send projection toward V1 (Table 1). The mice were kept warm until they recovered from anesthesia and postoperative pain was managed with buprenorphine (i.p.; Temgesic, Schering-Plough, Hertfordshire, UK; 0.009 mg/kg) injected just before anesthesia.

Perfusion

Following a 7 days survival period for BDA and 2 days for CTb injections, mice received an intraperitoneal injection of 120 mg/kg sodium pentobarbital (Euthanyl, Bimeda-MTC, Cambridge, Ontario) and then perfused with 0,1 M 0,9% PBS pH 7,4

followed by phosphate buffered 4% paraformaldehyde. Brains were removed from the skull and postfixed in phosphate-buffered 4% paraformaldehyde for 24-48 hours for BDA and for 1-2 hours for CTb processing, transferred to a 30% sucrose solution for 24-36 hours and frozen with dry ice. Serial 50 μm thick coronal sections were taken using a freezing microtome. One series was processed for BDA or CTb immunohistochemistry and the other series was mounted on slides and Nissl stained with cresyl violet to identify the cortical areas and subcortical structures of interest and to differentiate the cortical layers.

Staining procedures

For BDA staining, free-floating sections were treated for 45 minutes with 0.15% H_2O_2 and 70% methanol to quench endogenous peroxidase, and thoroughly rinsed in 0.05 M Tris-HCl-buffered 0.9% saline solution (TBS, pH 8.0) containing 0.5% Triton X-100 (TBS-Tx). The sections were then incubated 90 minutes at room temperature with an Avidin-Biotin Complex kit (Elite Vectastain, Vector laboratories, PK4000 Standard kit) in TBS-Tx, pH 8.0, and successively rinsed in TBS, pH 8.0. Sections were preincubated 30 minutes in Tris buffered (TB) (0.05 M)-nickel ammonium sulfate 0.4%, pH 8.0 followed by 10 minutes in TB-nickel ammonium containing 0.015% of 3-diaminobenzidine (DAB) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA). Labeled fibers and neurons were revealed with addition of 0.005% H_2O_2 .

For CTb staining, after peroxidase quenching and TBS-Tx rinses, sections were incubated in 2% normal donkey serum (NDS) for 2 hours to block non-specific binding. After blocking, sections were placed in a solution of primary antibody (goat polyclonal anti-CTb 1:40 000, Molecular Probe) with 1% NDS in PBS-Tx for two days at 4°C. After incubation, the tissue was rinsed with PBS-Tx and incubated with a secondary antibody (biotinylated donkey anti-goat; 1:500, Molecular Probe) solution (with 1% NDS in PBS-Tx) for 2 hours at room temperature. Following further rinsing, the tissue was incubated for 90 minutes in an Avidin-Biotin Complex solution, washed and then incubated with 0.015% DAB. Neurons were revealed with addition of 0.005% H_2O_2 .

Sections were washed and mounted on gelatin-subbed slides, air-dried, dehydrated and coverslipped.

For both tracers, the sections were dehydrated in ethanol, cleared in xylenes, and coverslipped with Permount mounting media (Fisher Scientific Company, Ottawa, Ontario, Canada). Another series of sections were counterstained with Cresyl Violet for the cytoarchitectonic delineation of relevant structures.

Data analysis

All stained neuronal cells found in the entire neocortex were plotted using an Olympus BX51WI microscope (20X 0.75NA objective) equipped with a three-axis computer-controlled stepping motor system (0.05 μm resolution) coupled to a personal computer and to a color Optronix CCD camera and the Neurolucida software (MBF Biosciences, Williston, Vermont). One every two sections were analysed. Cortical and sub-cortical areas were delineated at lower magnification (4X 0.16 NA objective) on adjacent Nissl stained section. Plotted neurons were assigned to supragranular, granular or infragranular layers before quantification as the laminar pattern of retrogradely labeled neurons allows for the identification of feedback, feedforward or lateral connections (Barone et al., 2000; Felleman and Van Essen, 1991). A layer index (L) was calculated using the formula: $L = (S - I) / (S + I)$ where S is the number of labeled neurons in supragranular and I in infragranular layers. The index varies between -1 and 1. Negative values are indicative of feedback connections mostly originating in infragranular layers, positives values are indicative of feedforward connections mostly originating in supragranular layers. Values near zero are indicative of lateral connections. A repeated measure analysis of variance (ANOVA) with two factors of classification was applied using SPSS v.16.0 software (SPSS inc., Chicago Illinois). All photomicrographs were cropped and adjusted for luminosity and contrast with Adobe Photoshop software and section charts were extracted from Neurolucida Explorer software (MBF Biosciences, Williston, Vermont).

RESULTS

General features

To compare cortical connections between sighted, enucleated C57BL/6 and ZRDCT/Au mice, cholera-toxin β -subunit and biotinylated dextran tracers were used independently. Injection sites varied between 200 and 300 μm in diameter for CTb and between 100 and 200 μm in diameter for BDA. None of the injections encroached upon the underlying white matter. For CTb injections, in each experiment, numerous retrogradely labeled neurons were found in cortical and subcortical structures of the brain in the 3 animal groups. Fewer retrogradely labeled neurons were found following BDA injections compared to CTb injections.

In this study, the cortical and subcortical connections of V1 with structures which are generally thought to have non-visual sensory or multisensory functions were charted. Connections of V1 with extrastriate visual areas V2L and V2M were abundant but were neither charted nor quantified. CTb labeled neurons in cortical areas are illustrated in Fig. 1 and 2 and those in subcortical structures, in Fig. 3. The quantifications of the distribution of labeled neurons are summarized in Table 2 for cortical areas and in Table 3 for subcortical structures. The comparison of the percentage of labeled neurons in cortical and subcortical structures is illustrated in Fig. 5 and 6 respectively. Layer indices are summarized in Table 4 and their relative strengths in Fig. 7. Fibers found in V1 after a BDA injection in Au are illustrated in Fig. 4.

Cortical projections to V1: CTb injections.

Following small injections of CTb into the primary visual cortex (V1), retrogradely labeled neurons were found in several ipsilateral non-visual sensory or multisensory cortical areas of all animal groups. Contralateral areas were not investigated. Namely, labeled neurons were found in the following cortical areas: retrosplenial (RS), cingulate (Cg), motor (M), auditory (Au), somatosensory (Som), temporal association (TeA), parietal association (PtA), ectorhinal (Ect), entorhinal (Ent), perirhinal (PRh) and the claustrum (Cl) (see samples in Fig. 1). Labeled neurons were also found in piriform (Pir)

and insular (Ins) cortices but because of the very low number and inconsistent occurrence of labeled neurons therein, these areas are not included in the statistical analysis. Moreover, labeled neurons were found in the orbital cortex (Fig. 2E). Because of difficulties in delineating orbital areas and their layers on tangential sections through the frontal pole of the brain, neurons in orbital cortices were not quantified.

Labeled neurons were found throughout the extent of Au and TeA. In Au, a further differentiation between the dorsal, central and ventral parts was not possible on the basis of our Nissl-counterstained material. Nevertheless, neurons were found in all 3 parts. In the CI, the retrogradely labeled neurons were mostly located close to the external capsule. In Som, neurons were found mostly in the posterior part of this area, but a few neurons were also seen more anteriorly, near the motor cortex. In Cg, neurons were located mostly in the posterior part of the area. In RS, often referred as the posterior cingulate cortex (Felleman and Van Essen, 1991; Tucker et al., 2001; Zilles and Wree, 1995), neurons were found in the agranular dorsal (RSA) and granular ventral (RSG) part, but were more numerous in the RSA. In the motor cortex, neurons were mostly located in the secondary motor area and in the posterior part of the motor cortex, but a few neurons were also seen in the primary motor area. Primary and secondary motor areas were grouped together in this study for quantification. In PtA, Ent and PRh, only a few neurons were found throughout their extent in all animal groups. In Pir and Ins, a few neurons (less than 7 in each case) were found in their posterior part, but not in all cases. Numerous neurons were found in the posterior part of Ect.

In order to estimate the relative weights of these non-visual sensory and multisensory projections to V1, retrogradely labeled neurons in these areas were quantified in each experimental case. The data are summarized in Table 2.

Although labeled neurons were found in the same areas in each experimental group, quantitative differences were seen between animal groups (Fig. 5). Significant differences in the percentage of labeled neurons in RSA, RSG, Cg, Som, Ect and CI cortices were seen between the ZRDCT/An and the C57BL/6 sighted mice. More neurons were found to project to V1 from RSA ($p=0.023$), RSG ($p=0.011$) and Ect

($p=0.005$), in the ZRDCT/An mouse, compared to the control group. Conversely, more labeled neurons were found in the Cg ($p=0.022$) and Som ($p=0.042$), in the control than in anophthalmic mice. More neurons were found in Som in normal C57BL/6 than in the enucleated C57BL/6 mice ($p=0.011$). Finally, more neurons were found to project to V1 in Ect ($p=0.006$) and Cl ($p=0.040$), in the anophthalmic compared to the enucleated mice.

Laminar pattern of retrogradely labeled somata: CTb injections.

Within Au, Som, M, PtA and TeA, the labeled neurons were mainly located in infragranular layers V-VI, but also in supragranular layers II-III (Table 4). In almost all cases, the layer index of each cortical area was negative (Table 4 and Fig. 7). Only, two values for the layer index were positive: in one intact case (CT25) in the motor cortex and in one enucleated case (CT53) in Au. Overall, no significant difference was seen between animal groups with regards to the laminar distribution of retrogradely labeled neurons.

Subcortical projections to V1. CTB injections

Following small injections of CTb into the primary visual cortex (V1), retrogradely labeled neurons were found in several ipsilateral subcortical structures in all animal groups. The main source of thalamic input to V1 was the dorsal lateral geniculate nucleus (LGNd). Due to the high density of labeled neurons therein (see Fig. 3A), no quantification was performed in LGNd. Otherwise, labeled neurons were found mainly in the lateral posterior thalamic nucleus (LP), the anteromedial thalamic nucleus (AM), the laterodorsal thalamic nucleus (LD) and the posterior thalamic nuclear group (Po) (Fig. 3). In addition, less numerous neurons were found in a host of thalamic nuclei. Quantification of the labeled neurons is reported in Table 3. Statistical analysis was performed for the 8 subcortical structures which consistently contained labeled neurons. More neurons were found in AM of ZRDCT/An mice compared to the enucleated ($p=0.001$) and the intact C57BL/6 mice ($p=0.015$). In LD, more neurons were found in

the enucleated mice compared to the ZRDCT/An ($p=0.001$) and the intact C57BL/6 mice ($p=0.001$) (Fig. 6).

Cortical and subcortical projections to V1: BDA injections.

Low molecular weight BDA injections were made in V1 to validate the results obtained with CTb, and only a qualitative analysis was performed. Following small injections of BDA into V1, retrogradely labeled neurons were found in fewer cortical areas than following CTb injections. Neurons were found in auditory and somatosensory cortices, as well as in associative and multisensory areas such as PtA, TeA, Ect, PRh, RS and Cg. LGNd contained many retrogradely labeled neurons. Others subcortical structures such as LD, LP and Po were also found to project to V1.

Also, high molecular weight BDA injections in Au resulted in anterogradely labeled fibers in V1, confirming the projection from Au observed with retrograde tracing experiments (Fig. 4). In each of the 13 cases, fibers were found to enter the visual cortex, including the primary visual area. No obvious differences of the terminal fields in the visual areas were seen between each group. Fibers in V2L and V2M were found throughout their extent.

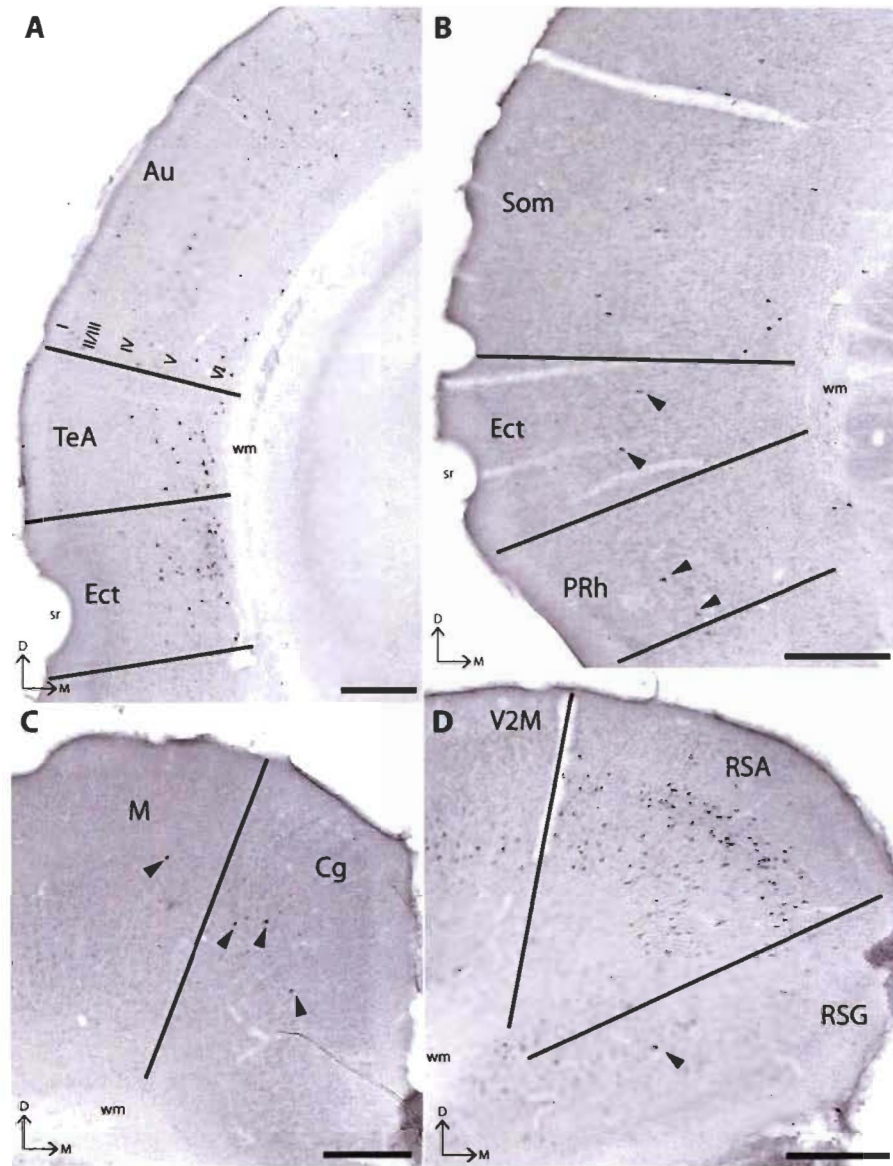


Figure 1: Frontal sections containing CTb-labeled neurons in the cortex after an injection into the primary visual area of sighted and blind mice.

(A) Retrogradely labeled neurons found in the auditory *Au*, temporal association *TeA* and entorhinal *Ect* cortices. Note that in *Au*, the labeled neurons are mainly located in the infragranular layers. *(B)* Retrogradely labeled neurons in the somatosensory *Som*, entorhinal *Ect* and perirhinal *PRh* cortices. *(C)* Retrogradely labeled neurons in the motor *M* and cingulate *Cg* cortices. *(D)* Retrogradely labeled neurons in the retrosplenial granular *RSG* and agranular *RSA* cortices. In *(B, C, D)* retrogradely labeled neurons are indicated with arrowheads. For other abbreviations see list. Scale bars, 500 μm.

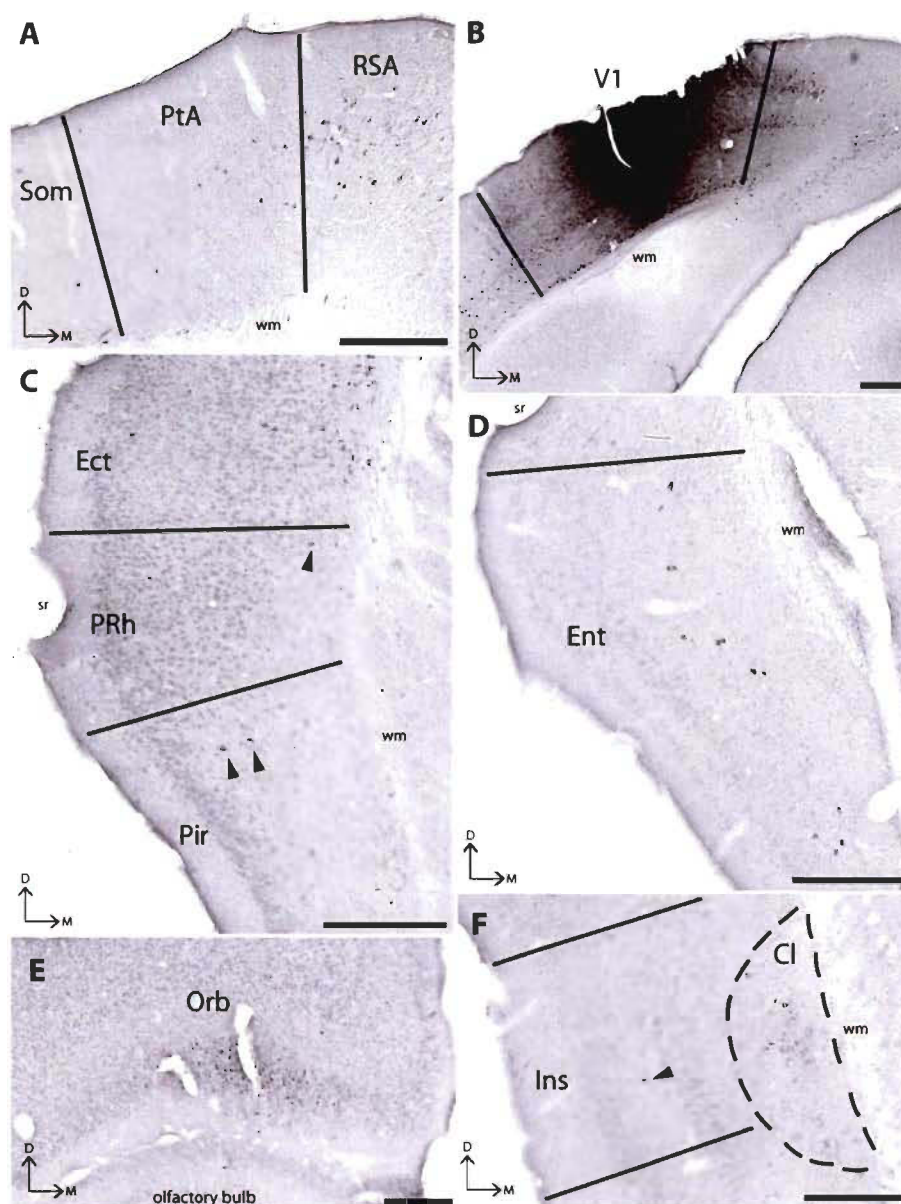


Figure 2 : Frontal sections containing CTb-labeled neurons in the cortex after an injection into the primary visual area of sighted and blind mice.

Retrogradely labeled neurons in (A) somatosensory Som, parietal association PtA, retrosplenial agranular RSA cortices, (C) ectorhinal Ect, perirhinal PRh, piriform Pir cortices, (D) entorhinal Ent cortex, (E) orbital Orb cortex, (F) insular Ins cortex and the multisensory claustrum Cl (area bounded by dashed line). In (B) is an example of injection site located in the primary visual cortex V1. In (C, F) some retrogradely labeled neurons are indicated with arrowheads. For other abbreviations see list. Scale bars, 500 μ m.

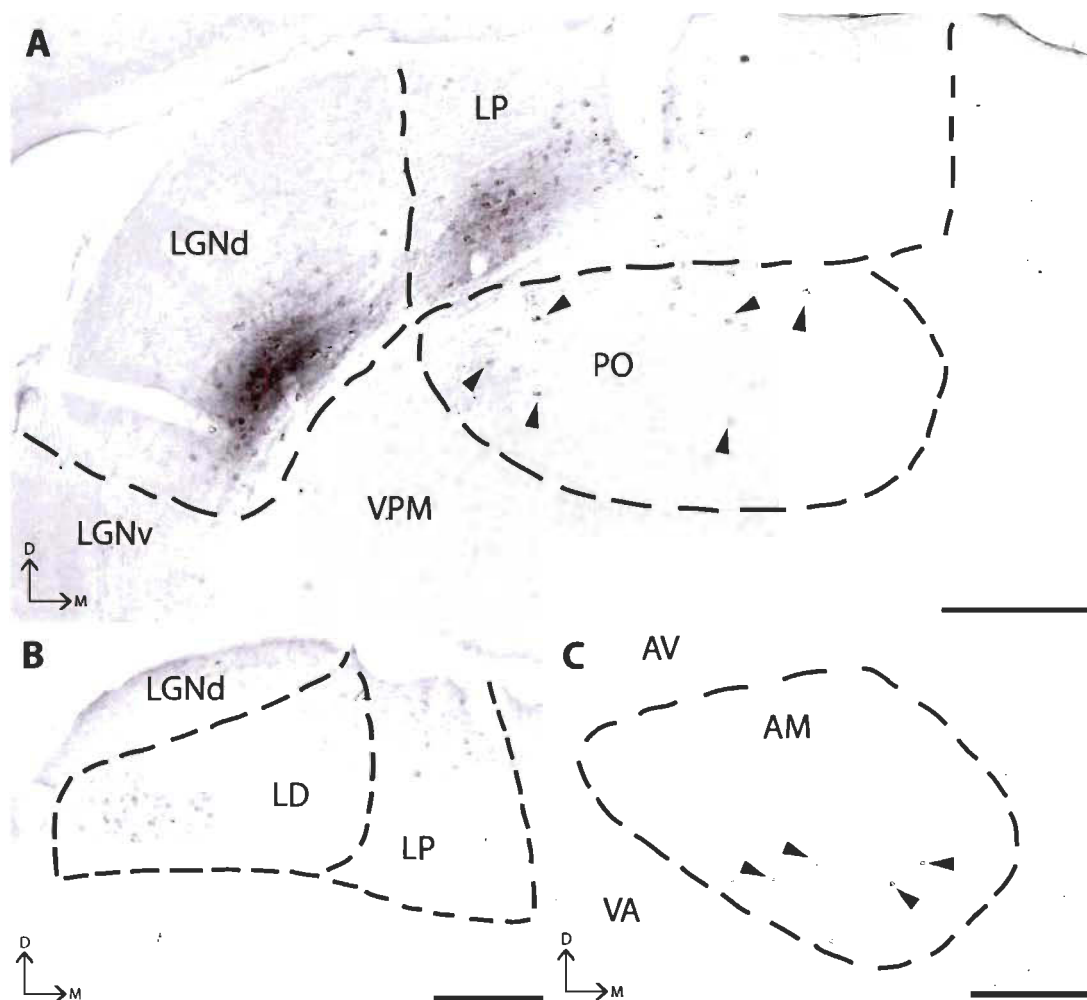


Figure 3 : Frontal sections showing CTb-labeled neurons in subcortical areas after an injection into the primary visual area of sighted and blind mice.

Retrogradely labeled neurons in (A) the dorsal part of the lateral geniculate nucleus LGNd, lateral posterior nucleus LP, posterior thalamic nuclear group Po, (B) laterodorsal thalamic nucleus LD, (C) anteromedial thalamic nucleus AM. In (A, C) some retrogradely labeled neurons are indicated with arrowheads. For other abbreviations see list. Scale bars, 300 μ m.

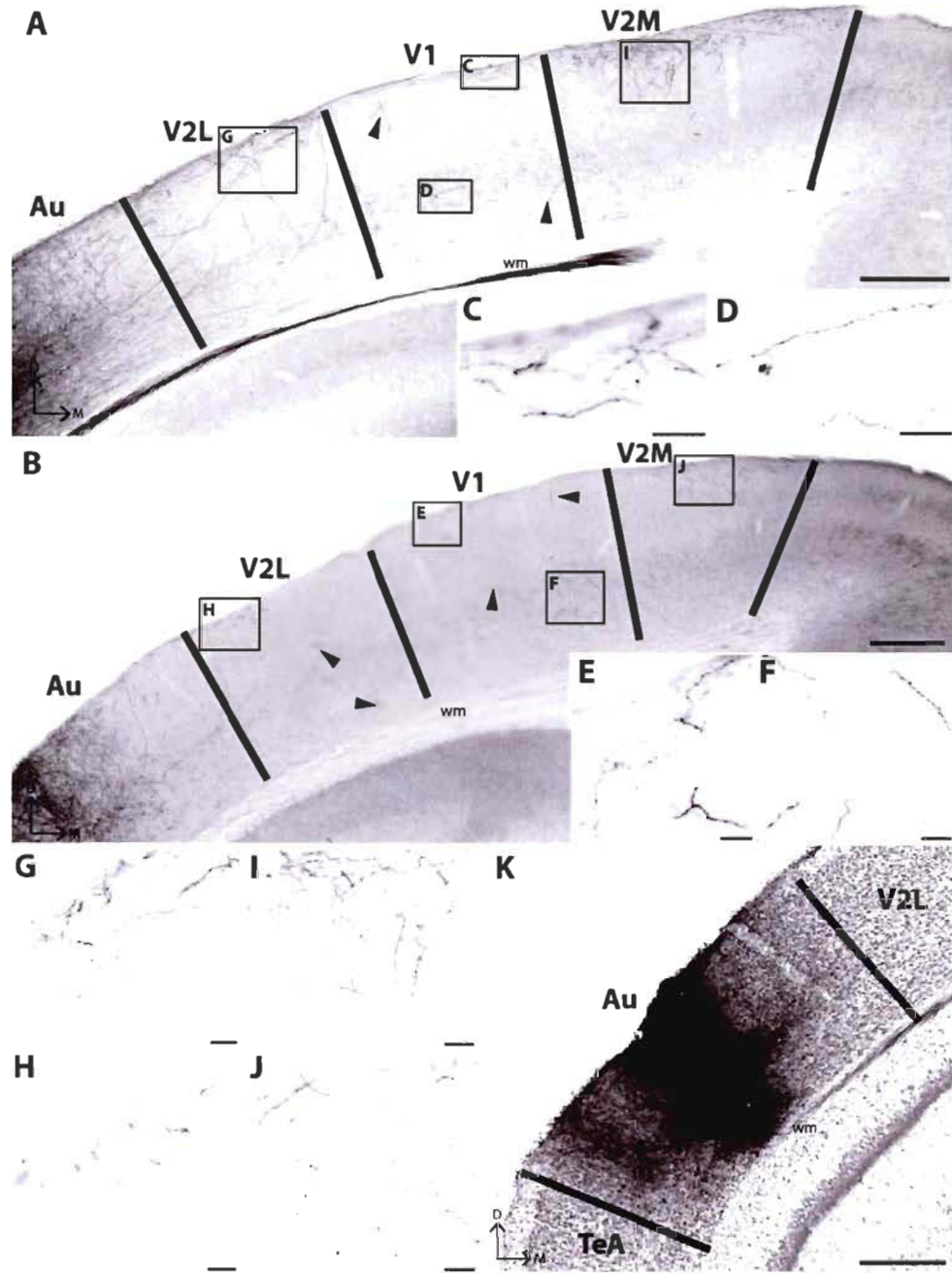


Figure 4 : Frontal sections showing BDA-labeled fibers in visual areas after an injection into the primary auditory cortex.

(A) and (B) show anterogradely labeled axons in visual areas of two different mice. (C, D, G, I) and (E, F, H, J) are enlarged photomicrographs of (A) and (B) respectively. In (A, B) some fibers are indicated with arrowheads. (K) Injection site in the auditory Au cortex. For other abbreviations see list. Scale bars in A and B are 300 μ m and 30 μ m in C-J.

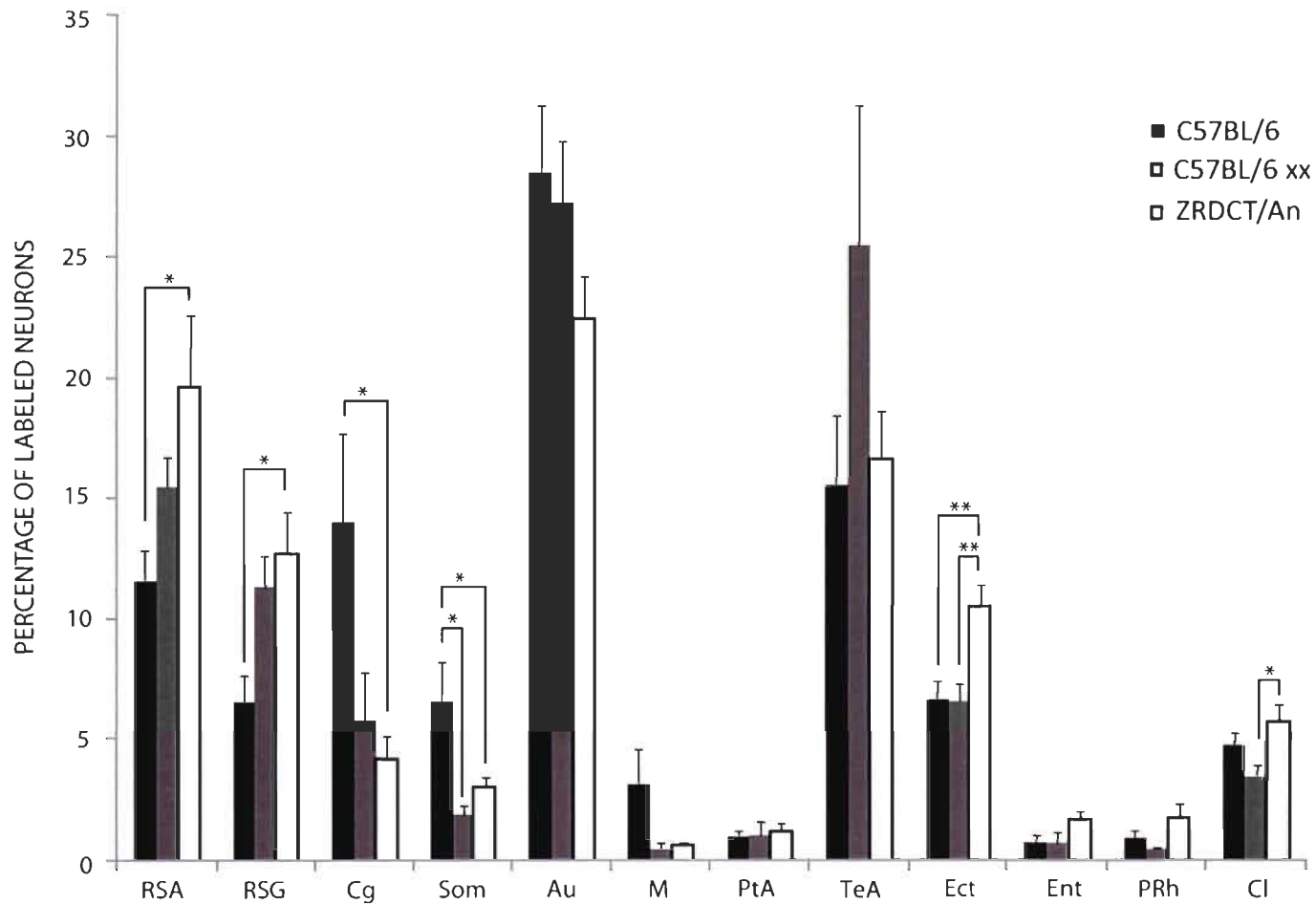


Figure 5 : Percentage of retrogradely labeled neurons in different cortical areas following an injection of CTb into the primary visual cortex of intact control and enucleated C57BL/6 and ZRDCT anophthalmic mice.

*Significant differences are indicated by asterisks: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. Error bars are SEM. For abbreviations see list.*

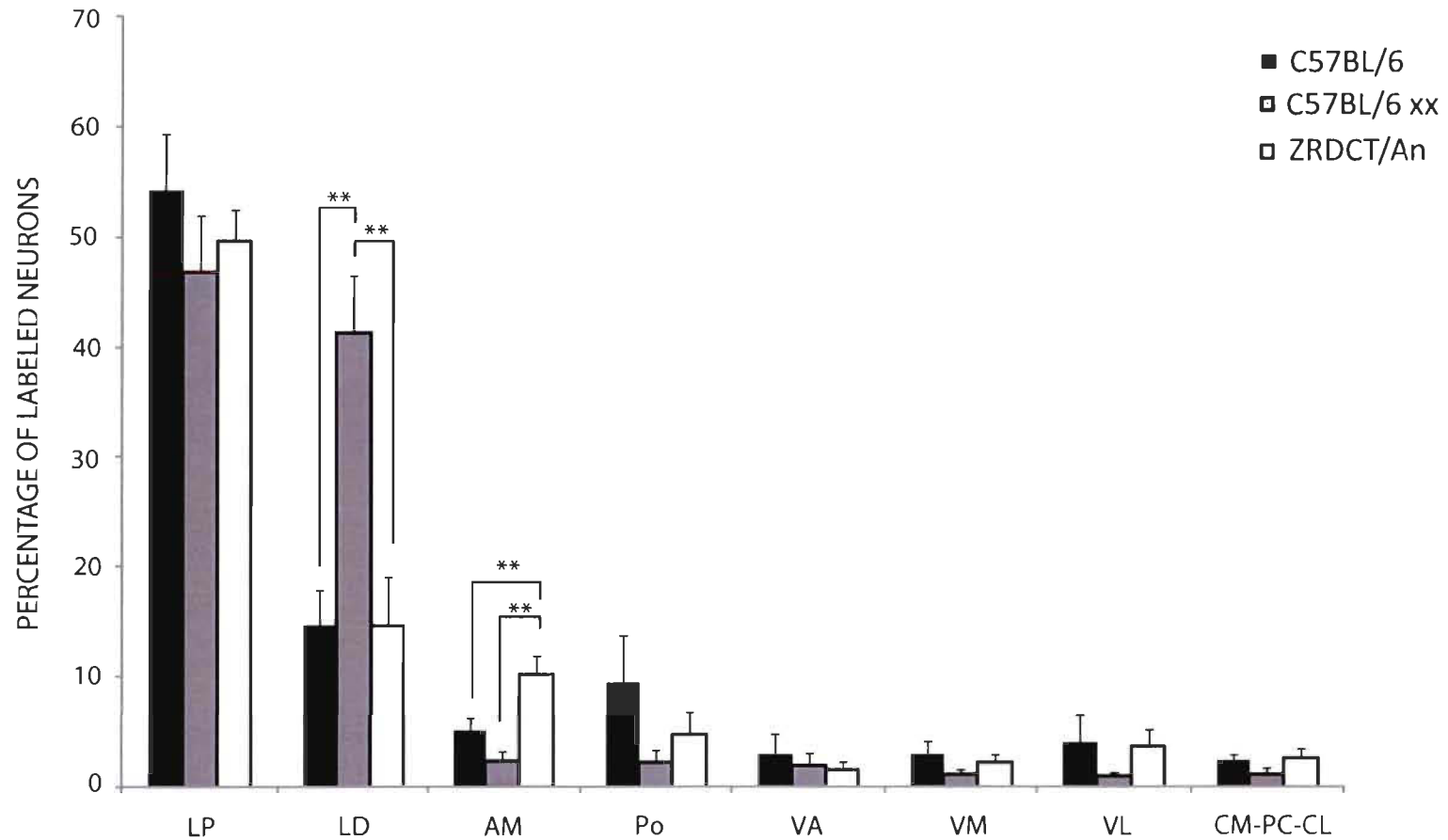


Figure 6 : Percentage of retrogradely labeled neurons in different subcortical areas following an injection of CTb into the primary visual cortex of intact control and enucleated C57BL/6 and ZRDCT anophthalmic mice.

*Significant differences are indicated by asterisks: *P < 0.05, ** P < 0.01. Error bars are SEM. For abbreviations see list.*

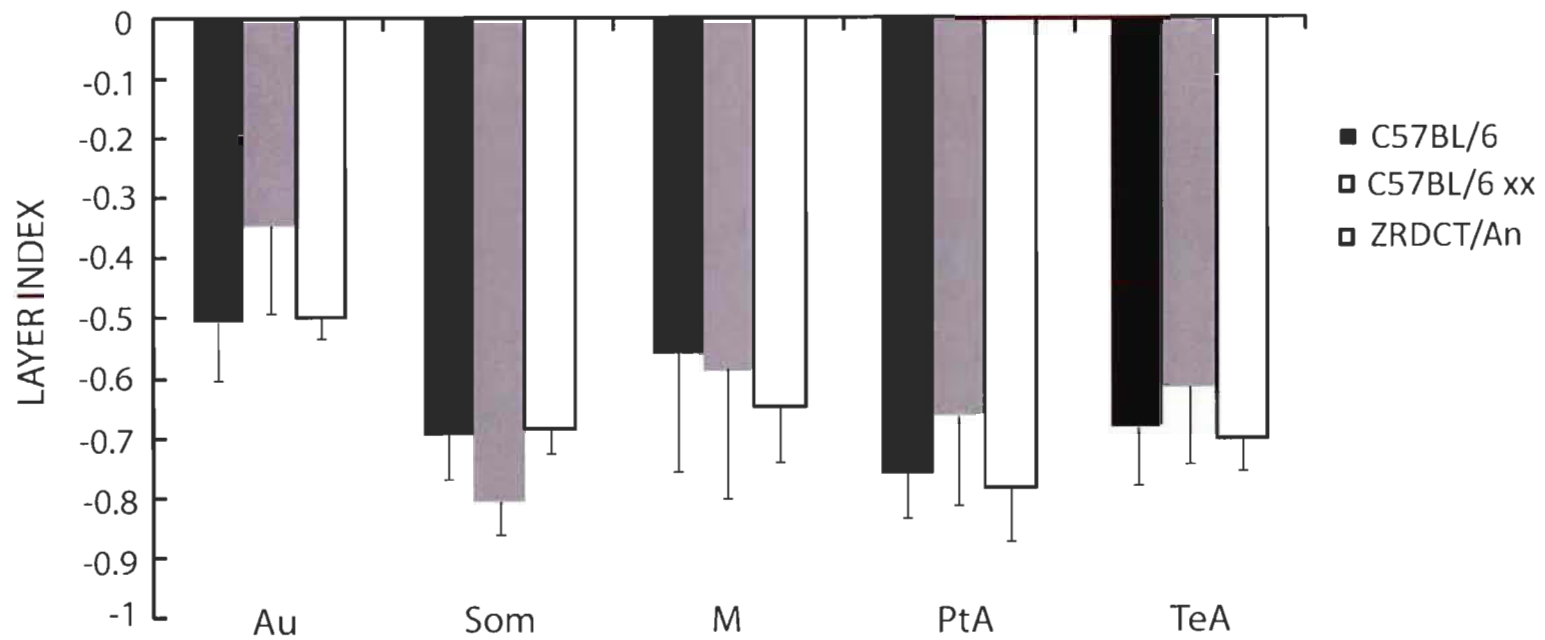


Figure 7 : Layer indices calculated in neocortical areas following an injection of CTb into the primary visual area of intact control and enucleated C57BL/6 mice and ZRDCT anophthalmic mice.

No significant differences were found between animal groups for each structure represented in the figure. Error bars are SEM. For abbreviations see list.

Table 2 : Number and percentage (in parenthesis) of retrogradely labeled neurons in non-visual sensory and multisensory cortical areas after injections of CTb into V1 of C57BL/6, C57BL/6 enucleated (xx) and ZRDCT/An mice.

Cortical Area		RSA	RSG	Cg	Som	Au	M	PtA	TeA
strain	case								
C57BL/6	CT9	668 (15,66)	390 (9,14)	482 (11,30)	261 (6,12)	863 (20,23)	398 (9,33)	37 (0,87)	516 (12,10)
	CT19	307 (11,82)	171 (6,58)	705 (27,14)	133 (5,12)	588 (22,63)	60 (2,31)	40 (1,54)	265 (10,20)
	CT20	76 (10,76)	65 (9,21)	36 (5,10)	20 (2,83)	243 (34,42)	1 (0,14)	2 (0,28)	189 (26,77)
	CT25	44 (7,80)	22 (3,90)	101 (17,90)	75 (13,30)	200 (35,46)	13 (2,30)	6 (1,06)	57 (10,11)
	CT26	229 (9,78)	90 (3,84)	380 (16,23)	159 (6,79)	645 (27,54)	45 (1,92)	19 (0,81)	408 (17,42)
	CT31	205 (13,68)	99 (6,60)	97 (6,47)	79 (5,27)	458 (30,55)	42 (2,80)	21 (1,40)	252 (16,81)
	Mean ± SEM	255 ± 101 (11,58 ± 1,25)	140 ± 59 (6,55 ± 1,06)	300 ± 119 (14,02 ± 3,67)	121 ± 38 (6,57 ± 1,59)	500 ± 113 (28,47 ± 2,77)	93 ± 67 (3,13 ± 1,42)	21 ± 7 (0,99 ± 0,20)	281 ± 72 (15,57 ± 2,84)
C57BL/6 xx	CT52	126 (13,70)	85 (9,24)	31 (3,37)	21 (2,28)	259 (28,15)	6 (0,65)	4 (0,43)	280 (30,43)
	CT53	85 (13,96)	59 (9,69)	10 (1,64)	7 (1,15)	129 (21,18)	0 (0,00)	0 (0,00)	262 (43,02)
	CT54	371 (19,66)	296 (15,69)	84 (4,45)	40 (2,12)	502 (26,60)	12 (0,64)	31 (1,64)	322 (17,06)
	CT55	226 (14,56)	172 (11,08)	169 (10,89)	20 (1,29)	542 (34,92)	14 (0,90)	7 (0,45)	223 (14,37)
	CT57	233 (15,63)	162 (10,87)	130 (8,72)	40 (2,68)	376 (25,22)	6 (0,40)	39 (2,62)	333 (22,33)
	Mean ± SEM	208 ± 56 (15,50 ± 1,22)	155 ± 46 (11,31 ± 1,28)	85 ± 33 (5,81 ± 1,93)	26 ± 7 (1,90 ± 0,33)	362 ± 86 (27,21 ± 2,51)	8 ± 3 (0,52 ± 0,17)	16 ± 9 (1,03 ± 0,54)	284 ± 22 (25,44 ± 5,79)
ZRDCT/An	CT5	591 (22,75)	471 (18,13)	71 (2,73)	47 (1,81)	597 (22,98)	15 (0,58)	10 (0,38)	375 (14,43)
	CT21	521 (23,41)	277 (12,44)	110 (4,94)	101 (4,54)	406 (18,24)	17 (0,76)	50 (2,25)	344 (15,45)
	CT32	438 (12,49)	368 (10,49)	256 (7,30)	103 (2,94)	960 (27,37)	8 (0,23)	51 (1,45)	588 (16,77)
	CT41	70 (10,01)	46 (6,58)	10 (1,43)	20 (2,86)	182 (26,04)	4 (0,57)	9 (1,29)	178 (25,46)
	CT42	512 (23,58)	301 (13,86)	115 (5,30)	55 (2,53)	475 (21,88)	11 (0,51)	12 (0,55)	308 (14,19)
	CT51	402 (25,52)	229 (14,54)	52 (3,30)	50 (3,17)	287 (18,22)	14 (0,89)	19 (1,21)	210 (13,33)
	Mean ± SEM	422 ± 83 (19,63 ± 2,95)	282 ± 64 (12,67 ± 1,75)	102 ± 38 (4,17 ± 0,94)	63 ± 15 (2,97 ± 0,40)	485 ± 123 (22,45 ± 1,71)	12 ± 2 (0,59 ± 0,10)	25 ± 9 (1,19 ± 0,30)	334 ± 65 (16,61 ± 2,01)

Table 2 (continued)

Cortical Area		Ect	Ent	PRh	Pir	Cl	Ins	Total
strain	case							
C57BL/6	CT9	351 (8,23)	51 (1,20)	88 (2,06)	4 (0,09)	155 (3,63)	1 (0,02)	4265 (100)
	CT19	181 (6,97)	19 (0,73)	10 (0,38)	1 (0,04)	117 (4,50)	1 (0,04)	2598 (100)
	CT20	37 (5,24)	2 (0,28)	5 (0,71)	0 (0,00)	30 (4,25)	0 (0,00)	706 (100)
	CT25	23 (4,08)	0 (0,00)	2 (0,35)	0 (0,00)	21 (3,72)	0 (0,00)	564 (100)
	CT26	160 (6,83)	33 (1,41)	21 (0,90)	6 (0,26)	146 (6,23)	1 (0,04)	2342 (100)
	CT31	127 (8,47)	13 (0,87)	15 (1,00)	0 (0,00)	91 (6,07)	0 (0,00)	1499 (100)
	Mean ± SEM	147 ± 53 (6,64 ± 0,76)	20 ± 9 (0,75 ± 0,24)	24 ± 14 (0,9 ± 0,28)	2 ± 1 (0,07 ± 0,05)	93 ± 26 (4,73 ± 0,51)	1 ± 0 (0,02 ± 0,01)	1996 ± 619 (100)
C57BL/6 xx	CT52	67 (7,28)	2 (0,22)	3 (0,33)	0 (0,00)	35 (3,80)	1 (0,11)	920 (100)
	CT53	30 (4,93)	0 (0,00)	3 (0,49)	0 (0,00)	24 (3,94)	0 (0,00)	609 (100)
	CT54	100 (5,30)	38 (2,01)	14 (0,74)	1 (0,05)	76 (4,03)	0 (0,00)	1 887 (100)
	CT55	130 (8,38)	12 (0,77)	7 (0,45)	1 (0,06)	28 (1,80)	1 (0,06)	1552 (100)
	CT57	102 (6,84)	10 (0,67)	5 (0,34)	0 (0,00)	55 (3,69)	0 (0,00)	1491 (100)
	Mean ± SEM	86 ± 19 (6,55 ± 0,71)	12 ± 8 (0,73 ± 0,39)	6 ± 2 (0,47 ± 0,08)	0 ± 0 (0,02 ± 0,02)	44 ± 11 (3,45 ± 0,47)	0 ± 0 (0,02 ± 0,05)	1292 ± 258 (100)
ZRDCT/An	CT5	210 (8,08)	59 (2,27)	44 (1,69)	2 (0,08)	106 (4,08)	0 (0,00)	2598 (100)
	CT21	208 (9,34)	32 (1,44)	30 (1,35)	3 (0,13)	124 (5,57)	3 (0,13)	2226 (100)
	CT32	341 (9,72)	89 (2,54)	143 (4,08)	3 (0,09)	156 (4,45)	3 (0,09)	3507 (100)
	CT41	97 (13,88)	13 (1,86)	12 (1,72)	0 (0,00)	58 (8,30)	0 (0,00)	699 (100)
	CT42	238 (10,96)	28 (1,29)	13 (0,60)	0 (0,00)	102 (4,70)	1 (0,05)	2171 (100)
	CT51	174 (11,05)	8 (0,51)	16 (1,02)	3 (0,19)	111 (7,05)	0 (0,00)	1575 (100)
	Mean ± SEM	211 ± 36 (10,51 ± 0,89)	38 ± 14 (1,65 ± 0,33)	43 ± 23 (1,74 ± 0,55)	2 ± 1 (0,08 ± 0,03)	110 ± 14 (5,69 ± 0,74)	1 ± 1 (0,05 ± 0,03)	2129 ± 423 (100)

Table 3 : Number and percentage (in parenthesis) of retrogradely labeled neurons in subcortical structures after injections of CTb into V1 of C57BL/6, C57BL/6 enucleated (xx) and ZRDCT/An mice.

Cortical Area		LP	LD	AM	Po	VA	VM	VL	CM-PC-CL	IAM
strain	case									
C57BL/6	CT9	361 (37,18)	239 (24,61)	88 (9,06)	45 (4,63)	2 (0,21)	60 (6,18)	29 (2,99)	38 (3,91)	0 (0,00)
	CT19	188 (43,93)	52 (12,15)	24 (5,61)	7 (1,64)	47 (10,98)	25 (5,84)	64 (14,95)	3 (0,70)	0 (0,00)
	CT20	94 (62,67)	30 (20,00)	9 (6,00)	1 (0,67)	2 (1,33)	0 (0,00)	5 (3,33)	1 (0,67)	0 (0,00)
	CT25	205 (53,11)	42 (10,88)	13 (3,37)	100 (25,91)	3 (0,78)	0 (0,00)	3 (0,78)	9 (2,33)	0 (0,00)
	CT26	344 (64,30)	24 (4,49)	20 (3,74)	77 (14,39)	15 (2,80)	9 (1,68)	4 (0,75)	16 (2,99)	0 (0,00)
	CT31	195 (63,31)	47 (15,26)	7 (2,27)	28 (9,09)	2 (0,65)	9 (2,92)	2 (0,65)	9 (2,92)	0 (0,00)
	Mean ± SEM	231 ± 46 (54,08 ± 5,11)	72 ± 37 (14,57 ± 3,17)	27 ± 14 (5,01 ± 1,09)	43 ± 18 (9,39 ± 4,27)	12 ± 8 (2,79 ± 1,84)	17 ± 10 (2,77 ± 1,23)	18 ± 11 (3,91 ± 2,48)	13 ± 6 (2,25 ± 0,59)	0 ± 0 (0,00 ± 0,00)
C57BL/6 xx	CT52	172 (59,31)	100 (34,48)	3 (1,03)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,34)	2 (0,69)	9 (3,10)	0 (0,00)
	CT53	133 (48,36)	117 (42,55)	13 (4,73)	4 (1,45)	1 (0,36)	1 (0,36)	3 (1,09)	1 (0,36)	0 (0,00)
	CT54	207 (32,55)	371 (58,33)	20 (3,14)	1 (0,16)	4 (0,63)	7 (1,10)	2 (0,31)	6 (0,94)	0 (0,00)
	CT55	143 (40,74)	132 (37,61)	7 (1,99)	19 (5,41)	13 (3,70)	9 (2,56)	6 (1,71)	2 (0,57)	0 (0,00)
	CT57	240 (52,63)	152 (33,33)	2 (0,44)	16 (3,51)	22 (4,82)	5 (1,10)	4 (0,88)	2 (0,44)	0 (0,00)
	Mean ± SEM	179 ± 22 (46,72 ± 5,20)	174 ± 56 (41,26 ± 5,09)	9 ± 4 (2,27 ± 0,86)	8 ± 4 (2,11 ± 1,16)	8 ± 5 (1,90 ± 1,10)	5 ± 2 (1,09 ± 0,45)	3 ± 1 (0,94 ± 0,26)	4 ± 2 (1,08 ± 0,58)	0 ± 0 (0,00 ± 0,00)
ZRDCT/An	CT5	207 (40,67)	105 (20,63)	56 (11,00)	6 (1,18)	0 (0,00)	8 (1,57)	20 (3,93)	22 (4,32)	0 (0,00)
	CT21	285 (47,42)	17 (2,83)	69 (11,48)	82 (13,64)	4 (0,67)	23 (3,83)	20 (3,33)	6 (1,00)	37 (6,16)
	CT32	457 (48,88)	142 (15,19)	69 (7,38)	29 (3,10)	15 (1,60)	13 (1,39)	92 (9,84)	52 (5,56)	0 (0,00)
	CT41	119 (47,41)	77 (30,68)	15 (5,98)	11 (4,38)	2 (0,80)	0 (0,00)	3 (1,20)	5 (1,99)	12 (4,78)
	CT42	375 (60,19)	54 (8,67)	59 (9,47)	21 (3,37)	27 (4,33)	20 (3,21)	14 (2,25)	9 (1,44)	0 (0,00)
	CT51	286 (52,67)	52 (9,58)	86 (15,84)	12 (2,21)	7 (1,29)	17 (3,13)	8 (1,47)	5 (0,92)	0 (0,00)
	Mean ± SEM	288 ± 53 (49,54 ± 2,91)	75 ± 20 (14,59 ± 4,45)	59 ± 11 (10,19 ± 1,55)	27 ± 13 (4,65 ± 2,03)	9 ± 5 (1,45 ± 0,68)	14 ± 4 (2,19 ± 0,65)	26 ± 15 (3,67 ± 1,43)	17 ± 8 (2,54 ± 0,87)	8 ± 7 (1,82 ± 1,28)

Table 3 (continued)

Cortical Area		AD	Re	Rh	PF	MDL	HYP	PV	LPO	Mam
strain	case									
C57BL/6	CT9	1 (0,10)	41 (4,22)	9 (0,93)	6 (0,62)	0 (0,00)	22 (2,27)	1 (0,10)	0 (0,00)	4 (0,41)
	CT19	0 (0,00)	6 (1,40)	3 (0,70)	0 (0,00)	0 (0,00)	3 (0,70)	1 (0,23)	0 (0,00)	0 (0,00)
	CT20	0 (0,00)	3 (2,00)	3 (2,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
	CT25	0 (0,00)	1 (0,26)	4 (1,04)	0 (0,00)	0 (0,00)	3 (0,78)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
	CT26	0 (0,00)	5 (0,93)	8 (1,50)	0 (0,00)	0 (0,00)	2 (0,37)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
	CT31	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
	Mean ± SEM	0 ± 0 (0,02 ± 0,02)	9 ± 7 (1,47 ± 0,69)	5 ± 2 (1,03 ± 0,31)	1 ± 1 (0,10 ± 0,11)	0 ± 0 (0,00 ± 0,00)	5 ± 4 (0,69 ± 0,38)	0 ± 0 (0,06 ± 0,04)	0 ± 0 (0,00 ± 0,00)	1 ± 1 (0,07 ± 0,07)
C57BL/6 xx	CT52	0 (0,00)	2 (0,69)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
	CT53	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,36)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
	CT54	0 (0,00)	7 (1,10)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	6 (0,94)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
	CT55	0 (0,00)	9 (2,56)	5 (1,42)	0 (0,00)	1 (0,28)	1 (0,28)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
	CT57	0 (0,00)	0 (0,00)	6 (1,32)	0 (0,00)	0 (0,00)	3 (0,66)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
	Mean ± SEM	0 ± 0 (0,00 ± 0,00)	4 ± 2 (0,87 ± 0,53)	2 ± 2 (0,55 ± 0,38)	0 ± 0 (0,00 ± 0,00)	0 ± 0 (0,06 ± 0,06)	2 ± 1 (0,45 ± 0,18)	0 ± 0 (0,00 ± 0,00)	0 ± 0 (0,00 ± 0,00)	0 ± 0 (0,00 ± 0,00)
ZRDCT/An	CT5	0 (0,00)	18 (3,54)	24 (4,72)	0 (0,00)	0 (0,00)	20 (3,93)	0 (0,00)	0 (0,00)	9 (1,77)
	CT21	0 (0,00)	32 (5,32)	17 (2,83)	0 (0,00)	0 (0,00)	3 (0,50)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
	CT32	0 (0,00)	10 (1,07)	29 (3,10)	0 (0,00)	0 (0,00)	7 (0,75)	0 (0,00)	4 (0,43)	2 (0,21)
	CT41	0 (0,00)	0 (0,00)	4 (1,59)	0 (0,00)	0 (0,00)	2 (0,80)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
	CT42	0 (0,00)	9 (1,44)	16 (2,57)	0 (0,00)	0 (0,00)	9 (1,44)	0 (0,00)	1 (0,16)	0 (0,00)
	CT51	0 (0,00)	31 (5,71)	23 (4,24)	2 (0,37)	0 (0,00)	8 (1,47)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
	Mean ± SEM	0 ± 0 (0,00 ± 0,00)	17 ± 6 (2,85 ± 1,06)	19 ± 4 (3,17 ± 0,51)	0 ± 0 (0,06 ± 0,07)	0 ± 0 (0,00 ± 0,00)	8 ± 3 (1,48 ± 0,56)	0 ± 0 (0,00 ± 0,00)	1 ± 1 (0,10 ± 0,08)	2 ± 2 (0,33 ± 0,32)

Table 3 (continued)

Cortical Area		Sub	ZI	VDB	HDB	B	Amyg	LSI	Total
strain	case								
C57BL/6	CT9	0	14	0	2	0	9	0	971
		(0,00)	(1,44)	(0,00)	(0,21)	(0,00)	(0,93)	(0,00)	(100)
	CT19	0	1	1	0	0	3	0	428
		(0,00)	(0,23)	(0,23)	(0,00)	(0,00)	(0,70)	(0,00)	(100)
	CT20	0	1	0	1	0	0	0	150
		(0,00)	(0,67)	(0,00)	(0,67)	(0,00)	(0,00)	(0,00)	(100)
	CT25	0	0	0	2	0	1	0	386
		(0,00)	(0,00)	(0,00)	(0,52)	(0,00)	(0,26)	(0,00)	(100)
	CT26	1	5	1	3	0	1	0	535
		(0,19)	(0,93)	(0,19)	(0,56)	(0,00)	(0,19)	(0,00)	(100)
C57BL/6 xx	CT31	0	0	0	9	0	0	0	308
		(0,00)	(0,00)	(0,00)	(2,92)	(0,00)	(0,00)	(0,00)	(100)
	Mean ± SEM	0 ± 0	4 ± 2	0 ± 0	3 ± 1	0 ± 0	2 ± 2	0 ± 0	463 ± 125
		(0,03 ± 0,03)	(0,55 ± 0,26)	(0,07 ± 0,05)	(0,81 ± 0,48)	(0,00 ± 0,00)	(0,35 ± 0,17)	(0,00 ± 0,00)	(100)
	CT52	0	1	0	0	0	0	0	290
		(0,00)	(0,34)	(0,00)	(0,00)	(0,00)	(0,00)	(0,00)	(100)
	CT53	0	0	0	1	0	0	0	275
		(0,00)	(0,00)	(0,00)	(0,36)	(0,00)	(0,00)	(0,00)	(100)
	CT54	1	1	0	2	0	1	0	636
		(0,16)	(0,16)	(0,00)	(0,31)	(0,00)	(0,16)	(0,00)	(100)
ZRDCT/An	CT55	0	1	0	1	0	2	0	351
		(0,00)	(0,28)	(0,00)	(0,28)	(0,00)	(0,57)	(0,00)	(100)
	CT57	0	1	0	2	0	1	0	456
		(0,00)	(0,22)	(0,00)	(0,44)	(0,00)	(0,22)	(0,00)	(100)
	Mean ± SEM	0 ± 0	1 ± 0	0 ± 0	1 ± 0	0 ± 0	1 ± 0	0 ± 0	402 ± 75
		(0,03 ± 0,04)	(0,20 ± 0,07)	(0,00 ± 0,00)	(0,28 ± 0,08)	(0,00 ± 0,00)	(0,19 ± 0,12)	(0,00 ± 0,00)	(100)
	CT5	3	6	0	5	0	0	0	509
		(0,59)	(1,18)	(0,00)	(0,98)	(0,00)	(0,00)	(0,00)	(100)
	CT21	0	1	0	5	0	0	0	601
		(0,00)	(0,17)	(0,00)	(0,83)	(0,00)	(0,00)	(0,00)	(100)
ZRDCT/An	CT32	0	7	0	2	1	4	0	935
		(0,00)	(0,75)	(0,00)	(0,21)	(0,11)	(0,43)	(0,00)	(100)
	CT41	0	0	0	0	0	0	1	251
		(0,00)	(0,00)	(0,00)	(0,00)	(0,00)	(0,00)	(0,40)	(100)
	CT42	0	6	0	0	0	3	0	623
		(0,00)	(0,96)	(0,00)	(0,00)	(0,00)	(0,48)	(0,00)	(100)
	CT51	0	3	0	0	0	3	0	543
		(0,00)	(0,55)	(0,00)	(0,00)	(0,00)	(0,55)	(0,00)	(100)
	Mean ± SEM	1 ± 1	4 ± 1	0 ± 0	2 ± 1	0 ± 0	2 ± 1	0 ± 0	577 ± 99
		(0,10 ± 0,11)	(0,60 ± 0,20)	(0,00 ± 0,00)	(0,34 ± 0,20)	(0,02 ± 0,02)	(0,24 ± 0,12)	(0,07 ± 0,07)	(100)

Table 2 : Number and percentage (in parenthesis) of retrogradely labeled neurons in non-visual sensory and multisensory cortical areas after injections of CTb into V1 of C57BL/6, C57BL/6 enucleated (xx) and ZRDCT/An mice. *Data are provided for each experimental animal and for the mean \pm SEM across animal of the same group. Percentages are relative to the total number of labeled neurons in neocortex. The right most column present the total number of labeled neurons in all non-visual sensory and multisensory cortical areas combined which corresponds to 100%. Ac, auditory cortex; Cg, cingulate cortex; Cl, claustrum; Ect, ectorhinal cortex; Ent, entorhinal cortex; Ins, insular cortex; M, motor cortex; Pir, piriform cortex; PRh, perirhinal cortex; PtA, parietal association cortex; RSA, retrosplenial agranular cortex; RSG, retrosplenial granular cortex; Som, somatosensory cortex; TeA, temporal association cortex.*

Table 3: Number and percentage (in parenthesis) of retrogradely labeled neurons in subcortical structures after injections of CTb into V1 of C57BL/6, C57BL/6 enucleated (xx) and ZRDCT/An mice. *Data are provided for each experimental animal and for the mean \pm SEM across animal of the same group. Percentages are relative to the total number of labeled neurons in neocortex. The right most column present the total number of labeled neurons in all subcortical structures combined which corresponds to 100%. AD, anterodorsal thalamic nucleus; AM, anteromedial thalamic nucleus; Amyg, amygdaloid complex; B, basal nucleus of Meynert; CL, centrolateral thalamic nucleus; CM, central medial thalamic nucleus; HDB, nucleus of the horizontal limb of the diagonal band; Hyp, hypothalamus; IAM, interanteromedial thalamic nucleus; LD, laterodorsal thalamic nucleus; LP, lateral posterior thalamic nucleus; LPO, lateral preoptic area; LSI, lateral septal nucleus; Mam, mammillary complex; MDL, mediodorsal thalamic nucleus; PC, paracentral thalamic nucleus; PF, parafascicular thalamic nucleus; Po, posterior thalamic nuclear group; PV, paraventricular thalamic nucleus; Re, reuniens thalamic nucleus; Rh, rhomboid thalamic nucleus; Sub, submedius thalamic nucleus; VA, ventral anterior thalamic nucleus; VDB, vertical limb of the diagonal band; VL, ventrolateral thalamic nucleus; VM, ventromedial thalamic nucleus; ZI, zona incerta.*

Table 4 : Numbers of retrogradely labeled neurons in supragranular (left of /) and infragranular layers (right of /) and layer indices (bottom) in non-visual sensory and multisensory cortical areas after injections of CTb into V1 of C57BL/6, C57BL/6 enucleated (xx) and ZRDCT/An mice.

Cortical Area		Au	Som	M	PtA	TeA
strain	case					
C57BL/6	CT9	165/609	23/226	53/292	2/36	90/420
		-0,57	-0,82	-0,69	-0,89	-0,65
	CT19	64/450	16/109	5/62	4/29	21/240
		-0,75	-0,74	-0,85	-0,76	-0,84
	CT20	51/171	1/19	0/1	0/2	30/204
		-0,54	-0,90	-1,00	-1,00	-0,74
	CT25	84/103	21/54	8/5	1/5	21/35
		-0,10	-0,44	0,23	-0,67	-0,25
	CT26	140/460	25/134	17/38	3/10	40/366
		-0,53	-0,69	-0,38	-0,54	-0,80
	CT31	97/326	17/64	7/36	3/17	25/225
		-0,54	-0,58	-0,67	-0,70	-0,80
	Mean	100 ± 20/353 ± 85	17 ± 4/101 ± 33	15 ± 9/72 ± 49	2 ± 1/17 ± 6	38 ± 12/248 ± 60
		-0,51 ± 0,10	-0,70 ± 0,07	-0,56 ± 0,20	-0,76 ± 0,07	-0,68 ± 0,10
C57BL/6 xx	CT52	96/154	3/18	4/5	0/4	81/163
		-0,23	-0,71	-0,11	-1,00	-0,34
	CT53	65/51	1/6	0/0	0/0	80/155
		0,12	-0,71	-	-	-0,32
	CT54	118/362	5/35	3/9	8/23	30/276
		-0,51	-0,75	-0,50	-0,48	-0,80
	CT55	98/399	1/19	3/13	2/5	16/193
		-0,61	-0,90	-0,73	-0,43	-0,85
	CT57	93/267	1/39	0/6	5/33	39/282
		-0,48	-0,95	-1,00	-0,74	-0,76
	Mean	94 ± 9/247 ± 72	2 ± 1/23 ± 7	2 ± 1/7 ± 2	3 ± 2/13 ± 7	49 ± 15/214 ± 31
		-0,34 ± 0,15	-0,80 ± 0,06	-0,59 ± 0,22	-0,66 ± 0,15	-0,61 ± 0,13
ZRDCT/An	CT5	111/401	8/40	1/14	0/10	29/338
		-0,57	-0,67	-0,87	-1,00	-0,84
	CT21	82/248	20/82	1/19	4/38	41/302
		-0,50	-0,61	-0,90	-0,81	-0,76
	CT32	192/616	7/95	2/7	6/44	145/438
		-0,52	-0,86	-0,56	-0,76	-0,50
	CT41	40/105	4/17	1/3	2/6	21/150
		-0,45	-0,62	-0,50	-0,50	-0,75
	CT42	85/307	9/45	3/7	0/7	48/260
		-0,57	-0,67	-0,40	-1,00	-0,69
	CT51	72/166	8/42	3/15	3/14	30/157
		-0,37	-0,68	-0,67	-0,65	-0,68
	Mean	97 ± 23/307 ± 82	9 ± 2/54 ± 13	2 ± 0/11 ± 3	3 ± 1/20 ± 7	52 ± 21/274 ± 49
		-0,50 ± 0,03	-0,69 ± 0,04	-0,65 ± 0,09	-0,79 ± 0,09	-0,70 ± 0,05

Data are provided for each experimental animal and for the mean ± SEM across animal of the same group. For abbreviations see list.

DISCUSSION

The aim of this study was to compare the afferent connections to V1 in sighted, enucleated and anophthalmic mice and to describe the direct connectivity between low-level sensory areas in order to define the network involved in multisensory integration. It is shown here, that in all animal groups, V1 receives feedback projections from primary auditory and somatosensory cortices as well as from motor and multisensory cortices. This suggests that visual processing in V1 could be directly modulated by other sensory, multisensory and non-sensory information. Moreover, differences in the number of inputs from several cortical and subcortical structures to V1 exist between each animal group, but no differences of the laminar distribution of retrogradely labeled neurons in neocortical areas were found.

Methodological considerations

Both CTb and BDA were used in this study in order to insure that the observed connections are genuine and do not depend on each tracer's particularities. Although BDA is commonly used by many researchers and is thought to be an excellent retrograde tracer (Reiner et al., 2000), CTb has the advantage of being a very sensitive retrograde tracer (Luppi et al., 1990). In this study, CTb injections retrogradely labeled more neurons than BDA (data not shown). The CTb injections labeled as many as 4265 neurons (case CT9) whereas BDA resulted in the labeling of no more than 576 neurons in the entire cortex (in most cases, as few as 30 to 100 neurons were counted). These results are consistent with previous studies which state that BDA is a capricious retrograde tracer (Vercelli et al., 2000) by not labeling all neurons that connect with the injection site. Because the aim of this study was not only to reveal connections but also to provide quantitative data on the density of a given connection, CTb appeared to be a better choice as a retrograde tracer than BDA.

Only the cases with injections clearly limited to V1 were included in this study and analyzed. All cases with injection sites encroaching V2 were excluded. Rejected cases are not included in Table 1. The location of the injections in the visual cortex was

assessed using multiple criteria such as cytoarchitecture and cortical and subcortical connectivity. The borders of V1 are easily identified in Nissl stained sections (Caviness, 1975). Moreover, the thalamic labeling was restricted mostly to LGNd and LP, which are subcortical structures known to project to V1 (Kaiserman-Abramof et al., 1980). The survival time of all animals after the injections did not exceed 48 hours. The probability of tracer uptake by fibers of passage or of transneuronal transport is considerably reduced with short post-injections survival (Vercelli et al., 2000).

Heteromodal cortical connections of V1 in sighted subjects

It is shown here that the primary visual cortex of the sighted mice receives afferents from somatosensory, auditory and olfactory sensory cortices, motor areas and multisensory associative cortices. The present study extends previous findings and provides the most extensive inventory of cortical projections to the primary visual cortex in the mouse.

Heteromodal cortical projections of the visual cortex have been shown in sighted animals such as cat (Hall and Lomber, 2008; Innocenti et al., 1988; Sanchez-Vives et al., 2006), hamster (Izraeli et al., 2002), monkey (Cappe and Barone, 2005; Clavagnier et al., 2004; Falchier et al., 2002; Rockland and Ojima, 2003), ferret (Allman et al., 2008), Mongolian gerbil (Budinger et al., 2000; Budinger et al., 2006) prairie vole (Campi et al., 2010), mouse (Garrett et al., 1992; Larsen et al., 2009; Wang and Burkhalter, 2007) and rat (Miller and Vogt, 1984a; Miller and Vogt, 1984b).

Among them, several studies found direct projections from A1 to V1 (Campi et al., 2010; Clavagnier et al., 2004; Falchier et al., 2002; Hall and Lomber, 2008; Innocenti et al., 1988; Izraeli et al., 2002; Larsen et al., 2009; Sanchez-Vives et al., 2006). In each case, only a few labeled neurons were shown to be involved in these connections.

Other heteromodal corticocortical connections have been reported between A1 and visual association areas (Allman et al., 2008; Budinger et al., 2000; Budinger et al., 2006; Miller and Vogt, 1984a) and between V1 and auditory association areas

(Rockland and Ojima, 2003). A projection has been found between the temporal auditory cortex and the visual cortex in the mouse, but it is not clear, in this case, whether the injection is restricted to V1 (Garrett et al., 1992).

Heteromodal connections are not only found between auditory and visual cortices, but also between other sensory modalities. For example, three types of heteromodal connections linking unimodal sensory cortices were found in the marmoset. These connections include visuo-somatosensory, somato-auditory and visuo-auditory projections (Cappe and Barone, 2005).

Heteromodal cortical connections of V1 in blind subjects

Heteromodal connections of V1 were found in blind as well as in sighted animals. Direct connections between V1 and other primary sensory cortices such as auditory and somatosensory cortices were seen in both enucleated and anophthalmic mice. The percentage of labeled neurons in auditory cortex was not significantly different between sighted and blind animals. However, more neurons in somatosensory cortex project to V1 in sighted compared to blind mice (see Fig. 5). This difference could be explained by the location of the injection sites between animal groups. For example, more labeled neurons were found in somatosensory and the cingulate cortices in the intact than in enucleated C57BL/6 and ZRDCT/An mice (see Fig. 5). The brain of the intact C57BL/6 mouse is larger and longer than the two other groups and, at the same stereotaxic coordinates, the injection sites are located more anterior in V1 of the control group and therefore nearer to the somatosensory and cingulate cortices. Also, more labeled neurons were found in the ZRDCT/An group in the RS and Ect cortices. Similarly, in this animal group, the injection sites were more posterior in V1 than in the control group. Moreover, injection sites in enucleated and anophthalmic groups were performed at similar locations. This could explain why the enucleated and the anophthalmic groups were more similar. Topographic differences of corticocortical projections have been shown in many studies. For example, in cats and monkeys, direct projections from both core (A1) and belt areas of auditory cortex target mainly the peripheral visual field representations in V1 (Clavagnier et al., 2004; Falchier et al., 2002; Hall and Lomber, 2008; Palmer and

Rosa, 2006; Rockland and Ojima, 2003). In the cat, audio-visual projection from the posterior auditory field also specifically targets the peripheral and not the central and para-central visual field representation in V1 (Hall and Lomber, 2008). In the marmoset, visual projections to the somatosensory cortex are restricted to the representation of certain body parts, like the face or the arm (Cappe and Barone, 2005).

In the present study, it is shown that there are no significant differences in the number of the projections between all animal groups. Therefore, the differences in the auditory activation of visual areas between early and late onset of blindness following auditory stimulation in mice (Chabot et al., 2007) cannot be attributed to alteration of corticocortical connections.

The effects of visual deprivation on heteromodal cortical connections vary between several animal models. The majority of the studies mentioned above and the present study demonstrate the presence of heteromodal connections in sighted and blinded animals. However some studies report more extensive cortical connections in blind animals whereas others do not. Retrograde tracer injections in the opossum V1 result in more labeled neurons in the auditory cortex of enucleated cases compared to the intact sighted group (Karlen et al., 2006). Moreover, the somatosensory cortex was found to project to V1 in enucleated opossum, which was not the case in sighted opossum. Conversely, in rod transducin- α knock-out mice (Gnat $^{-/-}$) that lack rod mediated visual capabilities, V1 connections were reported to be similar to those in C57BL/6 controls (Larsen et al., 2009) which are also similar to the intact mice of the present study. In ZRDCT/An mice the eyes do not develop and there is no visual input even early in development. In neonatally enucleated C57BL/6 there is no postnatal visual experience and likely only some spontaneous visual activity that may be conveyed to the visual cortex in late prenatal development when thalamocortical axons reach the visual cortex. In Gna $^{-/-}$ mice there remains cone mediated vision but they are severely impaired under low light conditions (Larsen et al., 2009). These three models of vision loss cover a wide range of deficit levels and all three have similar and quite extensive heteromodal cortical connections. Altogether these results suggest that sensory input does not significantly alter afferent connection of V1 in mice.

In other animal models of vision impairment evidence for altered cortical connections of V1 varies between studies. More A1 neurons projecting to V1 were seen in the enucleated than in intact cats (Innocenti et al., 1988). However, the retrograde tracer injections also included V2. In dark reared cats (Sanchez-Vives et al., 2006), retrograde tracer injections were made in areas 17, 18 and 19. Projections from A1 to V1 were seen in early and late dark reared cats as well as in control sighted cats. No difference in the number of projections was seen between the three animal groups. However, the late dark reared cat group contains only one case, which might not be sufficient for a valid comparison with the other two groups. In sighted and enucleated hamster (Izraeli et al., 2002), an injection in V1 results in a few labeled neurons in A1 but no quantification was done to compare both groups. Heteromodal connections were also found in blind hamsters who suffered an ablation of the visual thalamic nuclei on the day of birth (Kingsbury et al., 2002).

Direct connections between cortical areas are involved in processing information of different modalities. Moreover, these heteromodal projections concern primary auditory, somatosensory and visual areas, which belong to the first hierarchical levels of their modality. The present study, in addition to previous findings of a direct link between primary sensory cortices suggest that multisensory interactions occur at a very early stages of cortical processing in sighted and blinded subjects.

Associative and multisensory cortical projections to V1

In addition to heteromodal connections, this study has shown that the primary visual cortex of sighted, enucleated and anophthalmic mice received direct inputs from associative and multisensory cortical areas, such as the RSA, RSG, Cg, M, PtA, TeA, Ect, Ent, PRh, Cl, Ins and Orb cortices. The results of the present study add to the knowledge that V1 of the mouse has multiple connections with non-sensory visual cortical areas, which was to some degree also reported in other studies (Garrett et al., 1992; Larsen et al., 2009; Wang and Burkhalter, 2007). For example, Garrett et al. (1992) found many associative and multisensory cortical projections toward the visual cortex. These areas include Ent, PRh, Cg, RS, Orb, Cl and the frontal agranular cortex

(part of the motor cortex). A study made on the rabbit (Muller-Paschinger and Tombol, 1989) found that RS, PRh, Ent, Cg and Cl project toward V1. In the rat, V1 received projections from the posterior motor area 8, parietal associative area 7, temporal posteroventral area 36 and perirhinal areas 13 and 35 (Miller and Vogt, 1984a; Miller and Vogt, 1984b). Projections from Cg, Ins, PRh, RS, the frontal cortex and temporal cortex 2 and 3 were reported in hamsters (Kingsbury et al., 2002). Inputs to V1 from higher order multimodal cortices were also described in the prairie vole (Campi et al., 2010) and the opossum (Karlen et al., 2006). Overall, it appears that many associative and multimodal cortices connect directly with V1, which means that the primary visual cortex is involved in complex processing of multimodal information.

Laminar pattern of corticocortical connections

Neurons involved in feedback and feedforward cortical connections have distinct laminar distributions (Felleman and Van Essen, 1991; Rockland and Pandya, 1979). The nature of these connections has been used to establish a hierarchical relationship between cortical areas. Feedforward connections originate mainly in supragranular layers (I-II-III), whereas feedback connections originate mainly in infragranular layers (V-VI). Lateral connections originate equally in infra- and supragranular layers. Our results show no significant differences of the laminar distribution of retrogradely labeled cortical neurons between anophthalmic, enucleated and sighted mice. Moreover, there were more labeled neurons in infragranular than in supragranular layers in all animal groups. Consequently, layer indices were strongly negative. This suggests that V1 in the mouse receives feedback inputs from auditory, somatosensory, motor, parietal and temporal association cortices. Similar results were found in intact hamsters and in hamster which suffered an ablation of the visual thalamic nuclei on the day of birth (Kingsbury et al., 2002). No differences of the laminar distribution of cortical projecting neurons were found between these groups and more neurons were found in infragranular layers in both group. The present results are also similar to those of Budinger *et al.* (2006), showing feedback projections in the Mongolian gerbil to the auditory cortex from visual, olfactory and somatosensory areas and other multisensory cortices. In the marmoset, three types of heteromodal connections were described: visual to

somatosensory, visual to auditory and somatosensory to auditory projections (Cappe and Barone, 2005). The visual to auditory and the somatosensory to auditory projections were feedback projections whereas visual to somatosensory projections were of feedback or feedforward type, depending of the visual region implicated. This suggests that heteromodal connections do not present a unique projection profile

Electrophysiological recordings show converging somatosensory and visual inputs in the caudal auditory belt of the macaque monkey (Felleman and Van Essen, 1991; Schroeder et al., 2001; Schroeder et al., 2003; Schroeder and Foxe, 2002). Somatosensory activation profiles had a characteristic feedforward pattern with excitation beginning in layer 4 (Schroeder et al., 2001) and visual inputs in the same area were found to have a feedback pattern (Felleman and Van Essen, 1991; Schroeder and Foxe, 2002). These results are not consistent with those of Cappe & Barone (2005) where somato-auditory interaction was found to be of feedback type, and are also not consistent with those of Budinger et al. (2006) and the present study where only feedback projections were seen between sensory areas.

It is possible that “feedforward” and “feedback” denomination might not apply to interactions between sensory modalities (see a review from Cappe et al. 2009). The present results along with results in the gerbil auditory cortex (Budinger et al., 2006; Budinger and Scheich, 2009) suggest that primary sensory cortices in rodents would be modulated by other cortical areas, including other primary sensory areas by feedback type input only.

Subcortical projections to V1

In this study, several subcortical structures were shown to project to V1 in both intact and in blind mice. Among them, significant projections originate in the main visual thalamic nuclei (LGNd, LP, LD) but also in non-visual (AM, Po, VA, VM, VL) and in some intralaminar thalamic nuclei (CM-PC-CL). Our results show no differences in the thalamic input to V1 between sighted and blind mice. However there are some differences in the strength of a few thalamocortical projections. These results are at odds

with previous studies. In enucleated opossums (Karlen et al., 2006) and in the Gnat-/- mice (Larsen et al., 2009), input to V1 from somatosensory, auditory, motor and limbic thalamic nuclei were found in addition to projections from the normal visual thalamic nuclei.

Many labeled neurons were found in the LP of sighted and blind animals and no significant difference was observed between experimental groups. The LP projection to V1 is well documented in hamster (Dursteler et al., 1979), mouse (Garrett et al., 1992; Simmons et al., 1982) and anophthalmic mouse (Godement et al., 1979; Kaiserman-Abramof et al., 1980). However previous studies have shown more LP projections to V1 in the ZRDCT/An mice than in the control C57BL/6 mice mouse (Godement et al., 1979; Kaiserman-Abramof et al., 1980).

In the present study, the LD-V1 projection was stronger in the enucleated group compared to the mutant and sighted groups, Projection from LD to the visual cortex is also well documented (Campi et al., 2010; Dursteler et al., 1979; Garrett et al., 1992; Karlen et al., 2006). The LD to V1 projection appears to be more important in the ZRDCT/An than in sighted mice (Godement et al., 1979; Kaiserman-Abramof et al., 1980).

In the present study widespread thalamocortical projections to V1 were also found in intact C57BL/6 mice that were not shown by Larsen et al (2009). Namely, in their intact C57BL/6 mice they found labeled neurons in AV and AD which were also present in the Gnat-/- mice. In the present study labeled neurons were not found in these thalamic nuclei neither in blind nor intact mice. However, labeled neurons were found in another anterior thalamic nucleus, AM. A projection from AM to V1 has been described in the rat (Rieck and Carey, 1985) and from another anterior thalamic nucleus (AV) in the prairie vole (Campi et al., 2010). The AM-V1 projection was stronger in the ZRDCT/An mice than in the other experimental groups.

Labeled neurons were also found in the multisensory Posterior thalamic nucleus (Po) and no significant difference was seen between sighted and blind mice. Po neurons

projecting to V1 have not been previously reported in intact C57BL6 mice but were observed in the Gnat^{-/-} mice (Larsen et al., 2009) This connection exists in the prairie vole (Campi et al., 2010). Po has also been shown to project to primary auditory cortex in the gerbil (Budinger et al., 2000).

Thalamic nuclei that are motor-related (VA, VL and VM) and some intralaminar thalamic nuclei (CM-PC-CL) are other subcortical structures that were found to send inputs to V1 in this study. Neurons projecting to V1 in VA and VL were found in all experimental groups. Such projections were not previously reported in C57BL/6 mice but were present in Gnat^{-/-} mice (Larsen et al., 2009).

Several minor projections were inconsistent and are considered non significant. Although these neurons were quantified (Table 3), they were not included in statistical analyses. The status of these connections is presently difficult to establish. Only a few neurons were observed and in few cases only. They might result from false positive immunoreactions or might also be developmental errors of no functional significance. Such labeling of neurons might not have been noticed or simply discarded in other studies. In C57BL6 and Gnat^{-/-} mice such projections were grouped as «*other*» but were not specifically listed (Larsen et al., 2009) Some of these projections are surely genuine however. For example, we report here a projection from the zona incerta in almost all cases. There is clear evidence for reciprocal connections between the ZI and auditory cortex (Budinger et al., 2006) and also visual cortex (Mitrofanis, 2002; Mitrofanis and Mikuletic, 1999; Power et al., 2001)

Overall, we do not find major differences in the distribution of thalamocortical projections in both models of blindness that could explain differences in visual cortex activations by auditory stimuli in mice (Chabot et al., 2007; Piché et al., 2004).

The role of heteromodal connections is still poorly understood and has been thought to have important implications for understanding functional reorganization following sensory deprivation such as blindness (Bavelier and Neville, 2002). According to these authors, cross-modal activation of the visual cortex following blindness is believed to

arise through three possible mechanisms: 1) unmasking of already present cortical connections, 2) sprouting of novel cortical connections and 3) enhancement of cortical intermodal connections. In the present study, there is no evidence for novel connections or enhancement of those that are already present. Different activation patterns of visual cortices in anophthalmic and enucleated mice might arise through the unmasking of silent synapses and also by some alterations in connections of subcortical structures.

Acknowledgements

We are grateful to Nadia Desnoyers, Marie-Eve Lemire and Sonia Gauthier for their precious advice in regard to animal care and maintenance. This work was supported by grants from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) to DB and GB and the Canadian Foundation for Innovation to DB. A contribution by the Réseau de la Recherche en Santé de la Vision FRSQ to DB and GB is also acknowledged. VB was supported by a graduate fellowship from FRSQ and MEL is supported by an Alexander Graham Bell NSERC fellowship.

Abbreviations

A1, primary auditory area; Au, auditory cortex; AD, anterodorsal thalamic nucleus; AM, anteromedial thalamic nucleus; Amyg, amygdaloid nuclear complex; B, basal nucleus of Meynart; BDA, biotinylated dextran amine; Cg – cingulate cortex; Cl – claustrum; CL – centrolateral thalamic nucleus; CM – central medial thalamic nucleus; CTb – β fragment of cholera toxin; DAB, 3,3-diaminobenzidine; Ect, ectorhinal cortex; Ent, entorhinal cortex; HDB, nucleus of the horizontal limb of the diagonal band; Hyp, hypothalamus; IAM, interanteromedial thalamic nucleus; Ins, insular cortex; LD, laterodorsal thalamic nucleus; LGNd, lateral geniculate nucleus dorsal part; LP, lateral posterior nucleus; LPO, lateral preoptic area; LSI, intermediate part of the lateral septal nucleus; M, motor cortex; Mam, mammillary nuclear complex; MDL, mediodorsal thalamic nucleus lateral part; NDS, normal donkey serum; Orb, orbital cortex; PBS, phosphate buffered saline; PBS-Tx, phosphate buffered saline – triton X-100; PC, paracentral thalamic nucleus; PF, parafascicular thalamic nucleus; Pir, piriform cortex; Po, posterior thalamic nuclear group; PRh, perirhinal cortex; PtA, parietal association cortex; PV, paraventricular thalamic nucleus; Re, reuniens thalamic nucleus; Rh, rhomboid thalamic nucleus; RS, retrosplenial cortex; RSA, retrosplenial agranular cortex; RSG, retrosplenial granular cortex; Som, somatosensory cortex; Sub, submedius thalamic nucleus; TB, Tris buffer; TBS, Tris buffered saline; TBS-Tx, Tris buffered saline – triton X-100; TeA, temporal association cortex; V1, primary visual area; V2, secondary visual area; V2L, secondary visual area lateral part; V2M, secondary visual area medial part; VA, ventral anterior thalamic nucleus; VDB, nucleus of the vertical limb of the diagonal band; VL, ventrolateral thalamic nucleus; VM, ventromedial thalamic nucleus; ZI, zona incerta.

REFERENCES

- Allman, B.L., Bittencourt-Navarrete, R.E., Keniston, L.P., Medina, A.E., Wang, M.Y., and Meredith, M.A. (2008). Do cross-modal projections always result in multisensory integration? *Cereb. Cortex* *18*, 2066-2076.
- Amedi, A., Raz, N., Pianka, P., Malach, R., and Zohary, E. (2003). Early 'visual' cortex activation correlates with superior verbal memory performance in the blind. *Nat. Neurosci.* *6*, 758-766.
- Barone, P., Batardiere, A., Knoblauch, K., and Kennedy, H. (2000). Laminar distribution of neurons in extrastriate areas projecting to visual areas V1 and V4 correlates with the hierarchical rank and indicates the operation of a distance rule. *J. Neurosci.* *20*, 3263-3281.
- Bavelier, D., and Neville, H.J. (2002). Cross-modal plasticity: where and how? *Nat. Rev. Neurosci.* *3*, 443-452.
- Bizley, J.K., and King, A.J. (2008). Visual-auditory spatial processing in auditory cortical neurons. *Brain Res.* *1242*, 24-36.
- Bizley, J.K., Nodal, F.R., Bajo, V.M., Nelken, I., and King, A.J. (2007). Physiological and anatomical evidence for multisensory interactions in auditory cortex. *Cereb. Cortex* *17*, 2172-2189.
- Bronchti, G., Heil, P., Sadka, R., Hess, A., Scheich, H., and Wollberg, Z. (2002). Auditory activation of "visual" cortical areas in the blind mole rat (*Spalax ehrenbergi*). *Eur. J. Neurosci.* *16*, 311-329.
- Brosch, M., Selezneva, E., and Scheich, H. (2005). Nonauditory events of a behavioral procedure activate auditory cortex of highly trained monkeys. *J. Neurosci.* *25*, 6797-6806.
- Buchel, C., Price, C., Frackowiak, R.S., and Friston, K. (1998). Different activation patterns in the visual cortex of late and congenitally blind subjects. *Brain* *121* (Pt 3), 409-419.
- Budinger, E., Heil, P., Hess, A., and Scheich, H. (2006). Multisensory processing via early cortical stages: connections of the primary auditory cortical field with other sensory systems. *Neuroscience* *143*, 1065-1083.
- Budinger, E., Heil, P., and Scheich, H. (2000). Functional organization of auditory cortex in the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*). IV. Connections with anatomically characterized subcortical structures. *Eur. J. Neurosci.* *12*, 2452-2474.

- Budinger, E., and Scheich, H. (2009). Anatomical connections suitable for the direct processing of neuronal information of different modalities via the rodent primary auditory cortex. *Hear. Res.* 258, 16-27.
- Burton, H. (2003). Visual cortex activity in early and late blind people. *J. Neurosci.* 23, 4005-4011.
- Campi, K.L., Bales, K.L., Grunewald, R., and Krubitzer, L. (2010). Connections of auditory and visual cortex in the prairie vole (*Microtus ochrogaster*): evidence for multisensory processing in primary sensory areas. *Cereb. Cortex* 20, 89-108.
- Cappe, C., and Barone, P. (2005). Heteromodal connections supporting multisensory integration at low levels of cortical processing in the monkey. *Eur. J. Neurosci.* 22, 2886-2902.
- Caviness, V.S. (1975). Architectonic map of neocortex of the normal mouse. *J. Comp Neurol.* 164, 247-263.
- Chabot, N., Robert, S., Tremblay, R., Miceli, D., Boire, D., and Bronchti, G. (2007). Audition differently activates the visual system in neonatally enucleated mice compared with anophthalmic mutants. *Eur. J. Neurosci.* 26, 2334-2348.
- Chase, H.B., and Chase, E.B. (1941). Studies on an anophthalmic strain of mice. I. Embryology of the eye region. *J. Morphol.* 68, 279-401.
- Clavagnier, S., Falchier, A., and Kennedy, H. (2004). Long-distance feedback projections to area V1: implications for multisensory integration, spatial awareness, and visual consciousness. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 4, 117-126.
- Cohen, L.G., Celnik, P., Pascual-Leone, A., Corwell, B., Falz, L., Dambrosia, J., Honda, M., Sadato, N., Gerloff, C., Catala, M.D., and Hallett, M. (1997). Functional relevance of cross-modal plasticity in blind humans. *Nature* 389, 180-183.
- Cohen, L.G., Weeks, R.A., Sadato, N., Celnik, P., Ishii, K., and Hallett, M. (1999). Period of susceptibility for cross-modal plasticity in the blind. *Ann. Neurol.* 45, 451-460.
- Driver, J., and Noesselt, T. (2008). Multisensory interplay reveals crossmodal influences on 'sensory-specific' brain regions, neural responses, and judgments. *Neuron* 57, 11-23.
- Dursteler, M.R., Blakemore, C., and Garey, L.J. (1979). Projections to the visual cortex in the golden hamster. *J. Comp Neurol.* 183, 185-204.
- Falchier, A., Clavagnier, S., Barone, P., and Kennedy, H. (2002). Anatomical evidence of multimodal integration in primate striate cortex. *J. Neurosci.* 22, 5749-5759.
- Felleman, D.J., and Van Essen, D.C. (1991). Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb. Cortex* 1, 1-47.

- Foxe, J.J., Morocz, I.A., Murray, M.M., Higgins, B.A., Javitt, D.C., and Schroeder, C.E. (2000). Multisensory auditory-somatosensory interactions in early cortical processing revealed by high-density electrical mapping. *Brain Res. Cogn Brain Res.* 10, 77-83.
- Foxe, J.J., Wylie, G.R., Martinez, A., Schroeder, C.E., Javitt, D.C., Guilfoyle, D., Ritter, W., and Murray, M.M. (2002). Auditory-somatosensory multisensory processing in auditory association cortex: an fMRI study. *J. Neurophysiol.* 88, 540-543.
- Garrett, B., Sorensen, J.C., and Slomianka, L. (1992). Fluoro-Gold tracing of zinc-containing afferent connections in the mouse visual cortices. *Anat. Embryol. (Berl)* 185, 451-459.
- Ghazanfar, A.A., Maier, J.X., Hoffman, K.L., and Logothetis, N.K. (2005). Multisensory integration of dynamic faces and voices in rhesus monkey auditory cortex. *J. Neurosci.* 25, 5004-5012.
- Giard, M.H., and Peronnet, F. (1999). Auditory-visual integration during multimodal object recognition in humans: a behavioral and electrophysiological study. *J. Cogn. Neurosci.* 11, 473-490.
- Godement, P., Saillour, P., and Imbert, M. (1979). Thalamic afferents to the visual cortex in congenitally anophthalmic mice. *Neurosci. Lett.* 13, 271-278.
- Hall, A.J., and Lomber, S.G. (2008). Auditory cortex projections target the peripheral field representation of primary visual cortex. *Exp. Brain Res.* 190, 413-430.
- Heil, P., Bronchti, G., Wollberg, Z., and Scheich, H. (1991). Invasion of the visual cortex by the auditory system in the naturally blind mole rat. *Neuroreport* 2, 735-738.
- Innocenti, G.M., Berbel, P., and Clarke, S. (1988). Development of projections from auditory to visual areas in the cat. *J. Comp Neurol.* 272, 242-259.
- Izraeli, R., Koay, G., Lamish, M., Heicklen-Klein, A.J., Heffner, H.E., Heffner, R.S., and Wollberg, Z. (2002). Cross-modal neuroplasticity in neonatally enucleated hamsters: structure, electrophysiology and behaviour. *Eur. J. Neurosci.* 15, 693-712.
- Kahn, D.M., and Krubitzer, L. (2002). Massive cross-modal cortical plasticity and the emergence of a new cortical area in developmentally blind mammals. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 99, 11429-11434.
- Kaiserman-Abramof, I.R., Graybiel, A.M., and Nauta, W.J. (1980). The thalamic projection to cortical area 17 in a congenitally anophthalmic mouse strain. *Neuroscience* 5, 41-52.
- Karlen, S.J., Kahn, D.M., and Krubitzer, L. (2006). Early blindness results in abnormal corticocortical and thalamocortical connections. *Neuroscience* 142, 843-858.

- Kingsbury, M.A., Lettman, N.A., and Finlay, B.L. (2002). Reduction of early thalamic input alters adult corticocortical connectivity. *Dev. Brain Res.* 138, 35-43.
- Larsen, D.D., Luu, J.D., Burns, M.E., and Krubitzer, L. (2009). What are the Effects of Severe Visual Impairment on the Cortical Organization and Connectivity of Primary Visual Cortex? *Front. Neuroanat.* 3, 30.
- Laurienti, P.J., Burdette, J.H., Wallace, M.T., Yen, Y.F., Field, A.S., and Stein, B.E. (2002). Deactivation of sensory-specific cortex by cross-modal stimuli. *J. Cogn. Neurosci.* 14, 420-429.
- Luppi, P.H., Fort, P., and Jouvet, M. (1990). Iontophoretic application of unconjugated cholera toxin B subunit (CTb) combined with immunohistochemistry of neurochemical substances: a method for transmitter identification of retrogradely labeled neurons. *Brain Res.* 534, 209-224.
- Miller, M.W., and Vogt, B.A. (1984a). Direct connections of rat visual cortex with sensory, motor, and association cortices. *J. Comp Neurol.* 226, 184-202.
- Miller, M.W., and Vogt, B.A. (1984b). Heterotopic and homotopic callosal connections in rat visual cortex. *Brain Res.* 297, 75-89.
- Mitrofanis, J. (2002). Evidence for an auditory subsector within the zona incerta of rats. *Anat. Embryol. (Berl)* 205, 453-462.
- Mitrofanis, J., and Mikuletic, L. (1999). Organisation of the cortical projection to the zona incerta of the thalamus. *J. Comp. Neurol.* 412, 173-185.
- Molholm, S., Ritter, W., Murray, M.M., Javitt, D.C., Schroeder, C.E., and Foxe, J.J. (2002). Multisensory auditory-visual interactions during early sensory processing in humans: a high-density electrical mapping study. *Brain Res. Cogn Brain Res.* 14, 115-128.
- Muller-Paschinger, I.B., and Tombol, T. (1989). Cortico-cortical and subcortico-cortical afferent connection of the rabbit's primary visual cortex. A horseradish peroxidase study. *Anat. Embryol. (Berl)* 180, 81-88.
- Murray, M.M., Molholm, S., Michel, C.M., Heslenfeld, D.J., Ritter, W., Javitt, D.C., Schroeder, C.E., and Foxe, J.J. (2005). Grabbing your ear: rapid auditory-somatosensory multisensory interactions in low-level sensory cortices are not constrained by stimulus alignment. *Cereb. Cortex* 15, 963-974.
- Palmer, S.M., and Rosa, M.G. (2006). A distinct anatomical network of cortical areas for analysis of motion in far peripheral vision. *Eur. J. Neurosci.* 24, 2389-2405.
- Piché, M., Robert, S., Miceli, D., and Bronchti, G. (2004). Environmental enrichment enhances auditory takeover of the occipital cortex in anophthalmic mice. *Eur. J. Neurosci.* 20, 3463-3472.

- Power, B.D., Leamey, C.A., and Mitrofanis, J. (2001). Evidence for a visual subsector within the zona incerta. *Vis. Neurosci.* 18, 179-186.
- Reiner, A., Veenman, C.L., Medina, L., Jiao, Y., Del Mar, N., and Honig, M.G. (2000). Pathway tracing using biotinylated dextran amines. *J. Neurosci. Methods* 103, 23-37.
- Rieck, R.W., and Carey, R.G. (1985). Organization of the rostral thalamus in the rat: evidence for connections to layer I of visual cortex. *J Comp Neurol.* 234, 137-154.
- Rockland, K.S., and Ojima, H. (2003). Multisensory convergence in calcarine visual areas in macaque monkey. *Int. J. Psychophysiol.* 50, 19-26.
- Rockland, K.S., and Pandya, D.N. (1979). Laminar origins and terminations of cortical connections of the occipital lobe in the rhesus monkey. *Brain Res.* 179, 3-20.
- Sanchez-Vives, M.V., Nowak, L.G., Descalzo, V.F., Garcia-Velasco, J.V., Gallego, R., and Berbel, P. (2006). Crossmodal audio-visual interactions in the primary visual cortex of the visually deprived cat: a physiological and anatomical study. *Prog. Brain Res.* 155, 287-311.
- Schroeder, C.E., and Foxe, J.J. (2002). The timing and laminar profile of converging inputs to multisensory areas of the macaque neocortex. *Brain Res. Cogn Brain Res.* 14, 187-198.
- Schroeder, C.E., Lindsley, R.W., Specht, C., Marcovici, A., Smiley, J.F., and Javitt, D.C. (2001). Somatosensory input to auditory association cortex in the macaque monkey. *J. Neurophysiol.* 85, 1322-1327.
- Schroeder, C.E., Smiley, J., Fu, K.G., McGinnis, T., O'Connell, M.N., and Hackett, T.A. (2003). Anatomical mechanisms and functional implications of multisensory convergence in early cortical processing. *Int. J. Psychophysiol.* 50, 5-17.
- Senkowski, D., Talsma, D., Grigutsch, M., Herrmann, C.S., and Woldorff, M.G. (2007). Good times for multisensory integration: Effects of the precision of temporal synchrony as revealed by gamma-band oscillations. *Neuropsychologia* 45, 561-571.
- Simmons, P.A., Lemmon, V., and Pearlman, A.L. (1982). Afferent and efferent connections of the striate and extrastriate visual cortex of the normal and reeler mouse. *J. Comp Neurol.* 211, 295-308.
- Sperdin, H.F., Cappe, C., Foxe, J.J., and Murray, M.M. (2009). Early, low-level auditory-somatosensory multisensory interactions impact reaction time speed. *Front Integr. Neurosci.* 3, 2.
- Toldi, J., Rojik, I., and Fehér, O. (1994). Neonatal monocular enucleation-induced cross-modal effects observed in the cortex of adult rat. *Neuroscience.* 62, 105-114.

Tucker, P., Laemle, L., Munson, A., Kanekar, S., Oliver, E.R., Brown, N., Schlecht, H., Vetter, M., and Glaser, T. (2001). The eyeless mouse mutation (*ey1*) removes an alternative start codon from the *Rx/rax* homeobox gene. *Genesis*. *31*, 43-53.

Vercelli, A., Repici, M., Garbossa, D., and Grimaldi, A. (2000). Recent techniques for tracing pathways in the central nervous system of developing and adult mammals. *Brain Res. Bull.* *51*, 11-28.

Voss, P., Gougoux, F., Zatorre, R.J., Lassonde, M., and Lepore, F. (2008). Differential occipital responses in early- and late-blind individuals during a sound-source discrimination task. *Neuroimage*. *40*, 746-758.

Wang, Q., and Burkhalter, A. (2007). Area map of mouse visual cortex. *J. Comp Neurol.* *502*, 339-357.

Zilles, K., and Wree, A. (1995). Cortex: Areal and laminar structure. In *The Rat Nervous System*, G. Paxinos, ed. (Sydney: Academic Press), pp. 649-685.

CHAPITRE 3

DISCUSSION ET CONCLUSION

Comparaison des traceurs DBA 3000 et CTb

Lors de ce travail, plusieurs comparaisons ont pu être faites entre les deux traceurs rétrogrades utilisés. Tout d'abord, le DBA requiert un temps de survie chez l'animal beaucoup plus long qu'avec la CTb (7 jours et 2 jours respectivement). Par contre, la méthode de révélation du DBA est moins longue et comporte moins d'étapes que celle de la CTb (1 jour de révélation comparé à 2 jours). Ensuite, puisque les sites d'injection étaient plus grands avec la CTb, dû au moyen d'injection qui était par pression (tel que discuté dans la section 1.8.1.3), il a parfois été impossible de complètement cartographier les cellules marquées dans les aires visuelles secondaires adjacentes, ceci étant causé par la grande quantité de connexions existant entre ces aires. Il a donc fallu retirer ces aires des analyses statistiques.

Une fois que le temps de survie optimal a été établi pour chaque traceur, d'autres particularités propres à chacun des traceurs ont été aperçues. Tout d'abord, pour une même grandeur de site d'injection, plus de cellules étaient marquées avec la CTb qu'avec le DBA. De plus, nous avons remarqué qu'avec le DBA, lorsque nous changions de lot de produit, le nombre de cellules marquées pouvait varier considérablement. Pour une grandeur similaire du site d'injection, le nombre de cellules retrouvées dans le cerveau entier pouvait varier de plus de 1000 cellules entre des animaux du même groupe. Les résultats étaient donc inconstants et non-reproductibles chez le même groupe animal, ce qui rendait les analyses quantitatives ardues. C'est principalement pour cette raison que nous avons décidé d'utiliser la CTb. Le même problème a été rencontré par une autre équipe travaillant avec le traceur DBA chez le singe (conversation personnelle avec Hackett, T.A.).

Objectifs et particularité de notre laboratoire

Depuis sa création, notre laboratoire s'intéresse aux mécanismes qui sont à la base des phénomènes de plasticité observés chez l'aveugle. Pour ce faire, nous étudions les changements anatomiques et fonctionnels rencontrés dans le cerveau de souris aveugles. Nous avons deux modèles de souris aveugles : une souris mutante anophtalme de souche ZRDCT qui constitue un modèle de cécité précoce et une souris de souche C57BL/6 énucléée à la naissance qui mime un modèle de cécité plus tardive que la ZRDCT/An. C'est une des particularités de notre laboratoire car très peu d'articles dans la littérature traitent de la comparaison des effets sur la connectivité corticale et sous-corticale d'une déprivation visuelle à deux moments du développement chez le même modèle animal.

Résultats du présent travail

Nous avons démontré dans ce travail que les projections corticales et sous-corticales qui atteignent V1 sont comparables chez nos trois modèles animaux. Les aires corticales qui projettent vers V1 chez nos trois modèles de souris sont nombreuses. Parmi celles-ci, on retrouve des aires associatives et multisensorielles (RSA, RSG, Cg, M, PtA, TeA, Ect, Ent, PRh, Cl, Ins et Orb) de même que des aires situées à la base de la hiérarchie corticale, telles les aires sensorielles primaires (Au, Som). Aussi, plusieurs structures sous-corticales projettent vers V1 chez nos trois modèles animaux. Certaines structures projettent de façon constante (CGLd, LP, AM, LD, Po, VA, VM, VL, CM, PC, CL) alors que d'autres sont inconstantes et considérées non significatives (Hyp, ZI, LPO, VDB, Amyg, HDB, B, Mam, LSI, PF, AD, Re, Rh, Sub, PV, IAM, MDL). Dans la littérature, plusieurs ouvrages ont démontrés certaines de ces connexions avec le cortex visuel, mais aucune étude n'a trouvé une connectivité aussi étendue que dans la présente étude. Selon Cappe et Barone (2005) et Hall et Lomber (2008), l'attention des chercheurs lors des études de traçage n'est pas toujours centrée sur toutes les aires corticales. En examinant la connectivité, ils centrent leur attention sur les projections provenant de structures spécifiques comme les aires associées à une seule modalité sensorielle ou les structures sous-corticales uniquement. Par exemple, tel que discuté dans l'article de Cappe & Barone (2005), ils ont découvert dans des figures d'articles

déjà publiés, des exemples de connexions qui ne sont l'objet d'aucune mention particulière dans les résultats de l'étude. De nombreuses connexions ont donc été ignorées par simple omission ou par l'absence d'un intérêt particulier.

Nous avons aussi démontré qu'il existe quelques différences significatives chez nos souris. Par exemple, plus de cellules provenant du cortex somesthésique projettent vers V1 chez la souris voyante comparée aux souris aveugles. Cette différence pourrait être expliquée en partie par la localisation des sites d'injection : les injections effectuées chez les souris voyantes sont en général situées dans la portion plus antérieure de V1, ce qui pourrait expliquer que l'on retrouve une plus grande quantité de cellules rétrogradement marquées dans les cortex somesthésique et cingulaire. Nous avons aussi observé une très grande variabilité dans le nombre de projections entre animaux du même groupe. Une étude de Larsen et al. (2009) démontre aussi une grande variabilité chez la souris. Ces variations peuvent être très élevées (voir les tableaux 2.2 et 2.3 de l'article). Chez la gerbille de Mongolie ainsi que chez l'opossum, de grandes variations dans le nombre de projections corticales vers A1 et V1, respectivement, ont aussi été obtenues (Budinger et al., 2006; Karlen et al., 2006).

On observe également chez les souris voyantes et aveugles que les projections vers V1 provenant des aires néocorticales sont toutes de type « feedback ». En effet, les indices laminaires des aires Au, Som, M, TeA et PtA sont tous négatifs. Ces résultats sont comparables avec ceux de Budinger et al. (2006) qui ont calculé les indices laminaires des aires néocorticales qui projettent vers l'aire auditive primaire chez la gerbille de Mongolie. Ils ont aussi remarqué que les projections vers A1 étaient toutes de type « feedback ». Tous ces résultats suggèrent donc que les cortex sensoriels primaires des rongeurs sont modulés par les autres aires corticales, incluant les autres aires primaires, par des projections de type « feedback ».

Effets d'une déprivation visuelle sur la connectivité

Dans la présente étude, nous avons pu observer l'effet d'une déprivation visuelle précoce et tardive sur la connectivité corticocorticale et thalamocorticale du cortex visuel primaire de la souris. Selon Pascual-Leone (2005), il existe trois possibilités de réorganisation anatomique suite à une déprivation sensorielle qui puissent expliquer l'activation non-visuelle du cortex visuel primaire: l'apparition de nouvelles connexions, l'amplification de connexions déjà existantes et le démasquage de connexions. Chez nos deux modèles de souris aveugles, nous n'avons pas d'indications qui puissent soutenir les deux premières possibilités, soit l'apparition et l'amplification des connexions. Il ne reste donc que l'hypothèse du démasquage de connexions déjà existantes qui ne peut pas être investigué avec une technique de traçage telle que dans la présente étude. Nous y reviendrons plus loin.

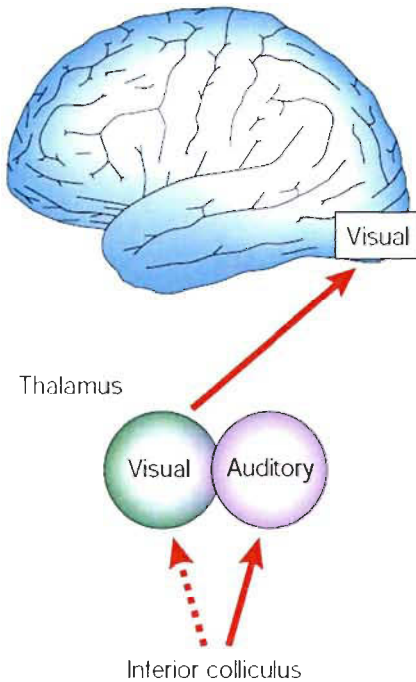
Lien avec les travaux antérieurs fait dans notre laboratoire

Des travaux antérieurs permettent de mieux comprendre nos modèles animaux. Suite à une stimulation auditive chez nos deux modèles aveugles, une activation du cortex visuel primaire a été observée chez la souris anophtalme, tandis qu'une activation principalement de V2 a été observée chez la souris énucléée (Chabot et al., 2007; Piché et al., 2004). Il a aussi été démontré, chez la souris mutante, que le CI, principal relais de l'information auditive, projetait vers le noyau thalamique visuel, le CGLd (Chabot et al., 2007; Chabot et al., 2008; Piché et al., 2004). Cette connexion ectopique, absente chez la souris voyante et la souris énucléée, pourrait en partie expliquer l'activation de V1 chez la ZRDCT/An. Il n'y a cependant que très peu de fibres entre le CI et le CGLd et cela ne semble pas suffisant pour entraîner des activations aussi étendues que celles observées dans les cortex visuels des souris aveugles.

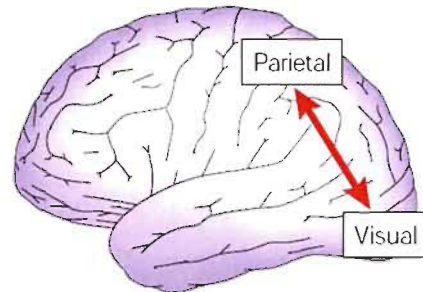
Plusieurs hypothèses doivent être considérées quant à d'autres sources qui pourraient acheminer de l'information auditive à V1. Des possibilités de changements de la connectivité sous-corticale aussi bien que corticale ont déjà été proposées (Bavelier et Neville, 2002). En plus de la connexion déjà démontrée entre le CI et le CGLd (figure

3.1a), nous pourrions supposer une entrée d'afférences directement issues des aires multimodales (figure 3.1b) (Clavagnier et al., 2004; Rockland et Van Hoesen, 1994) ou du cortex auditif (figure 3.1c) (Falchier et al., 2002).

a Subcortical connectivity



b Cortico-cortical feedback



c Feedforward pathway between primary cortices

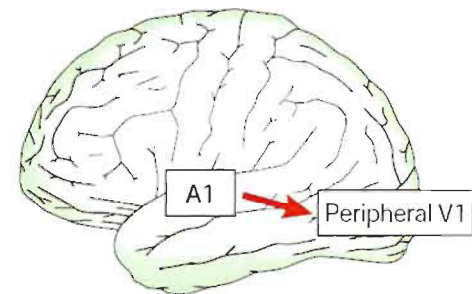


Figure 3.1 : Hypothèses anatomiques de plasticité suite à une déprivation visuelle

A) Réorganisation des connexions sous-corticales; B) Amplification du rétrocontrôle cortico-cortical; C) Amplification des connexions directes entre aires primaires sensorielles. Tiré de Bavelier and Neville, 2002.

Les résultats obtenus dans la présente étude, montrent clairement que des informations auditives et somatosensorielles peuvent atteindre le cortex visuel primaire par le truchement de connexions corticales hétéromodales. Cependant, la grande similarité entre les connexions corticocorticales des souris anophtalmes et énucléées ne permettent pas d'expliquer les différences de la distribution des activations auditives de leurs cortex visuels. Il existerait soit d'autres sources d'information auditive dans le cortex visuel ou des modifications fonctionnelles des connexions déjà existantes. Des études d'imagerie

chez l'humain voyant à qui l'on masquait la vue temporairement ont démontré que le cortex visuel s'activait progressivement sur une période d'environ cinq jours (Pascual-Leone et Hamilton, 2001). Cette activation, perçue peu de temps après le masquage des yeux, exclue l'hypothèse de la formation de nouvelles connexions. Ces travaux suggèrent plutôt que le cortex visuel de sujets voyants reçoit des afférences « masquées » en provenance soit d'aires multisensorielles ou associatives, soit d'aires primaires dédiées à des modalités non-visuelles ou soit de structures sous-corticales qui transmettent de l'information auditive. Il est donc possible que l'activation du cortex visuel rencontrée chez nos souris aveugles lors d'une stimulation auditive provienne de connexions cortico-corticales intermodales déjà présentes mais inactives. Ces connexions seraient « démasquées » suite à la perte de vision et seraient devenues fonctionnelles. Cette étude renforce donc l'hypothèse du démasquage de connexions déjà existantes.

Connexions corticothalamiques hétéromodales

Ce travail de maîtrise ne s'est pas limité à injecter un traceur neuronal rétrograde dans V1 de nos trois modèles de souris. En plus, nous avons injecté un traceur antérograde dans Au pour confirmer la projection du cortex auditif vers le cortex visuel primaire (voir le chapitre 2). Suite à ces injections, nous avons retrouvé des fibres dans les aires visuelles chez les souris aveugles et voyantes, ce qui a confirmé qu'il existait bien une telle connexion. De plus, suite à l'injection dans Au, nous avons fait une découverte surprenante chez la souris ZRDCT/An. Ce résultat n'est pas démontré dans l'article au chapitre 2 et constituera le sujet d'une autre publication. Nous avons retrouvé des fibres dans le CGLd qui n'étaient pas présentes chez la C57BL/6 voyante et énucléée (figure 3.3). Suite à une stimulation auditive, l'activation aperçue dans V1 pourrait donc être expliquée en partie par cette voie cortico-thalamo-corticale (figure 3.2), ce qui constitue une autre possibilité d'interaction intermodale au schéma apporté par Bavelier & Neville (2002).

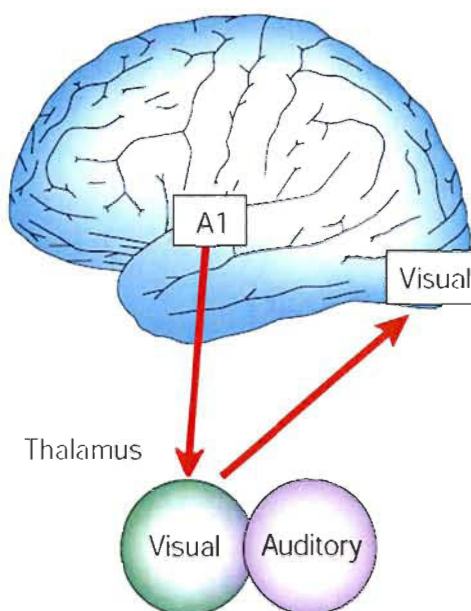


Figure 3.2 : Nouvelle voie d'activation des aires visuelles

Une voie cortico-thalamo-corticale pourrait acheminer de l'information auditive vers les aires visuelles. Tiré et modifié de Bavelier et Neville, 2002.

De plus, les fibres retrouvées dans le CGLd ont des terminaux de type 2 (figure 3.3c) (Sherman et Guillery, 2006). En effet, les terminaisons de fibres corticothalamiques sont de deux types. Les terminaisons de type 1 sont généralement de très petite taille et sont portées par des axones de petit calibre qui ne s'arborescent que très peu. Ces connexions prennent origine de neurones de la couche VI. Ces projections sont considérées comme principalement modulatrices ou feedback parce qu'elles effectuent des synapses qui comporteraient uniquement des récepteurs metabotropiques. Les terminaux de type 2 sont de plus forte taille et ils sont portés par des axones de plus fort calibre qui ont une trajectoire moins linéaire. Les terminaisons du type 2 forment aussi parfois des rosettes ou glomérules. Cette morphologie de terminaux indique une connexion « feedforward » puisqu'ils effectuent des synapses qui comportent des récepteurs ionotropiques (Sherman et Guillery, 2006). La structure des projections de la rétine sur le CGLd constitue le cas type de connexions de type 2 (Guillery, 1966).

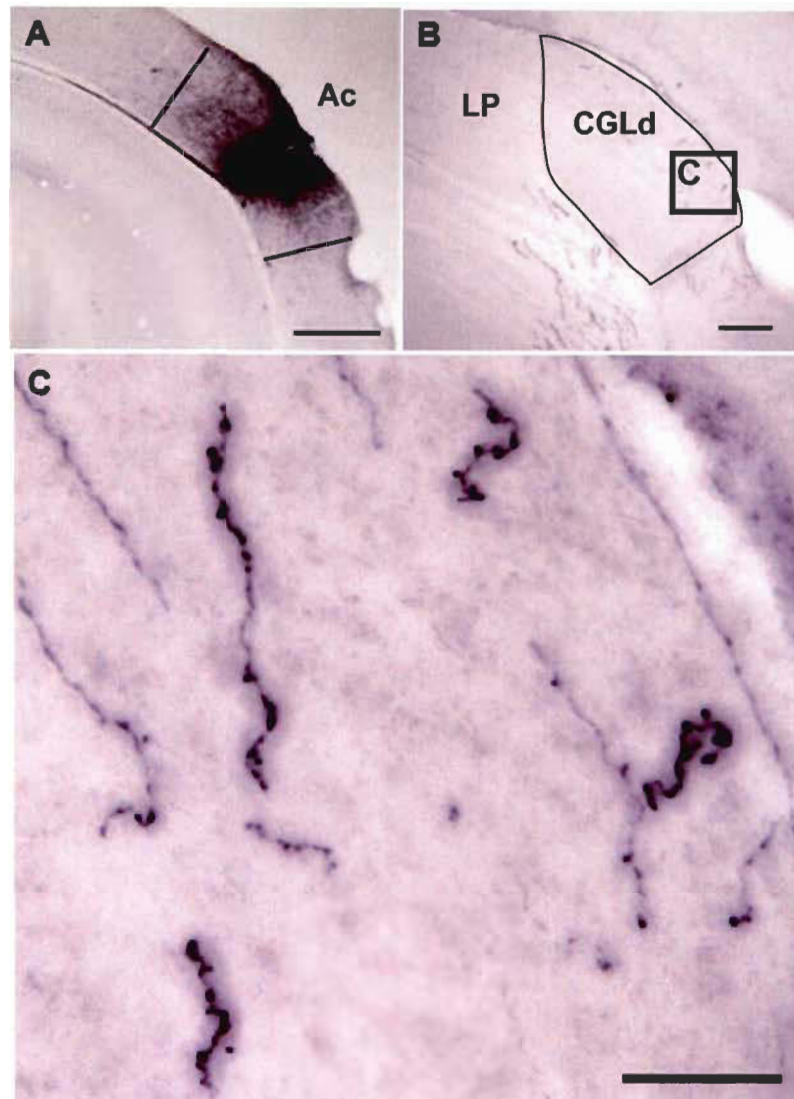


Figure 3.3 : Projections de Au vers CGLd chez la souris ZRDCT/An

Suite à une injection de traceur antérograde dans Au chez la souris ZRDCT/An (cas #IS21), des fibres de type 2 sont retrouvées dans le CGLd. Échelles : A) 500 μ m, B) 100 μ m et C) 10 μ m.

Une autre étude faite sur des rats énucléés a démontré une voie cortico-thalamo-corticale similaire, reliant le cortex somesthésique au cortex visuel (Negyessy et al., 2000). En effet, ils ont trouvé des projections du cortex somesthésique vers le noyau thalamique LP, une connexion qui n'est pas présente chez les rats voyants et aussi une augmentation de l'importance de la projection du LP vers le cortex visuel primaire. Le LP est un noyau

principalement visuel qui est réciproquement relié surtout avec les aires visuelles secondaires. Cette étude démontre un cas dans lequel des voies cortico-thalamo-corticales peuvent être impliquées dans des réorganisations hétéromodales suite à la perte de la vision. Dans ce cas particulier, les auteurs montrent une voie par laquelle des informations somesthésiques peuvent être acheminées vers le cortex visuel (Negyessy et al., 2000).

Travaux futurs

Puisque l'hypothèse du démasquage de connexions déjà existantes semble être une possibilité expliquant l'activation auditive du cortex visuel, nous nous proposons d'investiguer prochainement les mécanismes de démasquage synaptique. Ceci nous permettra peut-être d'expliquer les différences fonctionnelles rencontrées chez les aveugles.

Conclusion

La présente étude a démontré que l'aire visuelle primaire des souris voyantes, énucléées et anophtalmes reçoit des projections provenant des mêmes aires corticales et structures sous-corticales. Des connexions du cortex visuel primaire avec les aires primaires des autres modalités sensorielles suggèrent que V1 n'est pas une structure purement unimodale et qu'elle établit plusieurs liens multisensoriels. De plus, aucune différence dans le nombre de projections n'a été aperçue chez nos trois modèles animaux. À partir de ces résultats, nous ne pouvons donc pas expliquer les différences d'activation rencontrées chez nos souris aveugles suite à une stimulation auditive. Des travaux sur les mécanismes de démasquage synaptique permettraient probablement de mieux comprendre les différences fonctionnelles rencontrées chez les aveugles précoces et tardifs.

BIBLIOGRAPHIE

Adams, A.D., et Forrester, J.M. (1968). The projection of the rat's visual field on the cerebral cortex. *Q. J Exp. Physiol Cogn. Med. Sci.* 53, 327-336.

Aldes, L.D. (1988). Thalamic connectivity of rat somatic motor cortex. *Brain Res. Bull.* 20, 333-348.

Alho, K., Kujala, T., Paavilainen, P., Summala, H., et Näätänen, R. (1993). Auditory processing in visual brain areas of the early blind: evidence from event-related potentials. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 86, 418-427.

Allman, B.L., Bittencourt-Navarrete, R.E., Keniston, L.P., Medina, A.E., Wang, M.Y., et Meredith, M.A. (2008). Do cross-modal projections always result in multisensory integration? *Cereb. Cortex* 18, 2066-2076.

Amedi, A., Raz, N., Pianka, P., Malach, R., et Zohary, E. (2003). Early 'visual' cortex activation correlates with superior verbal memory performance in the blind. *Nat. Neurosci.* 6, 758-766.

Andersen, R.A. (1997). Multimodal integration for the representation of space in the posterior parietal cortex. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 352, 1421-1428.

Andersen, R.A., Snyder, L.H., Bradley, D.C., et Xing, J. (1997). Multimodal representation of space in the posterior parietal cortex and its use in planning movements. *Annu. Rev. Neurosci.* 20, 303-330.

Angelucci, A., Clascá, F., et Sur, M. (1996). Anterograde axonal tracing with the subunit B of cholera toxin: A highly sensitive immunohistochemical protocol for revealing fine axonal morphology in adult and neonatal brains. *J. Neurosci. Methods* 65, 101-112.

Antonini, A., Fagiolini, M., et Stryker, M.P. (1999). Anatomical correlates of functional plasticity in mouse visual cortex. *J. Neurosci.* 19, 4388-4406.

Avillac, M., Ben, H.S., et Duhamel, J.R. (2007). Multisensory integration in the ventral intraparietal area of the macaque monkey. *J. Neurosci.* 27, 1922-1932.

Bavelier, D., et Neville, H.J. (2002). Cross-modal plasticity: where and how? *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 443-452.

Bear, M.F., et Malenka, R.C. (1994). Synaptic plasticity: LTP and LTD. *Curr. Opin. Neurobiol.* 4, 389-399.

Bear, M.F., Connors, B., et Paradiso, M. (2007). *Neurosciences à la découverte du cerveau* (Baltimore, MD, USA: Pradel).

- Beauchamp, M.S., Argall, B.D., Bodurka, J., Duyn, J.H., et Martin, A. (2004a). Unraveling multisensory integration: patchy organization within human STS multisensory cortex. *Nat. Neurosci.* 7, 1190-1192.
- Beauchamp, M.S., Lee, K.E., Argall, B.D., et Martin, A. (2004b). Integration of auditory and visual information about objects in superior temporal sulcus. *Neuron* 41, 809-823.
- Benevento, L.A., Fallon, J., Davis, B.J., et Rezak, M. (1977). Auditory--visual interaction in single cells in the cortex of the superior temporal sulcus and the orbital frontal cortex of the macaque monkey. *Exp. Neurol.* 57, 849-872.
- Bizley, J.K., Nodal, F.R., Bajo, V.M., Nelken, I., et King, A.J. (2007). Physiological and anatomical evidence for multisensory interactions in auditory cortex. *Cereb. Cortex* 17, 2172-2189.
- Blumenfeld, H. (2002). *Neuroanatomy through clinical cases* (Sunderland, MA: Sinauer Associates, INC.), pp. 1-951.
- Bourgeois, J.P., et Rakic, P. (1993). Changes of synaptic density in the primary visual cortex of the macaque monkey from fetal to adult stage. *J. Neurosci.* 13, 2801-2820.
- Brandt, H.M., et Apkarian, A.V. (1992). Biotin-dextran: a sensitive anterograde tracer for neuroanatomic studies in rat and monkey. *J. Neurosci. Methods* 45, 35-40.
- Brosch, M., Selezneva, E., et Scheich, H. (2005). Nonauditory events of a behavioral procedure activate auditory cortex of highly trained monkeys. *J. Neurosci.* 25, 6797-6806.
- Bruce, C., Desimone, R., et Gross, C.G. (1981). Visual properties of neurons in a polysensory area in superior temporal sulcus of the macaque. *J Neurophysiol.* 46, 369-384.
- Buchel, C. (1998). Functional neuroimaging studies of Braille reading: cross-modal reorganization and its implications. *Brain* 121 (Pt 7), 1193-1194.
- Buchel, C., Price, C., Frackowiak, R.S., et Friston, K. (1998). Different activation patterns in the visual cortex of late and congenitally blind subjects. *Brain* 121 (Pt 3), 409-419.
- Buckley, M.J. (2005). The role of the perirhinal cortex and hippocampus in learning, memory, and perception. *Q. J Exp. Psychol. B* 58, 246-268.
- Buckley, M.J., Booth, M.C., Rolls, E.T., et Gaffan, D. (2001). Selective perceptual impairments after perirhinal cortex ablation. *J. Neurosci.* 21, 9824-9836.
- Buckley, M.J., et Gaffan, D. (1998). Perirhinal cortex ablation impairs visual object identification. *J. Neurosci.* 18, 2268-2275.

- Budinger, E., Heil, P., Hess, A., et Scheich, H. (2006). Multisensory processing via early cortical stages: connections of the primary auditory cortical field with other sensory systems. *Neuroscience* 143, 1065-1083.
- Budinger, E., Heil, P., et Scheich, H. (2000). Functional organization of auditory cortex in the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*). III. Anatomical subdivisions and corticocortical connections. *Eur. J. Neurosci.* 12, 2425-2451.
- Budinger, E., et Scheich, H. (2009). Anatomical connections suitable for the direct processing of neuronal information of different modalities via the rodent primary auditory cortex. *Hear. Res.* 258, 16-27.
- Buonomano, D.V., et Merzenich, M.M. (1998). Cortical plasticity: From synapses to maps. *Annu. Rev. Neurosci.* 21, 149-186.
- Burton, H., Sinclair, R.J., et McLaren, D.G. (2004). Cortical activity to vibrotactile stimulation: an fMRI study in blind and sighted individuals. *Hum. Brain Mapp.* 23, 210-228.
- Burwell, R.D., Witter, M.P., et Amaral, D.G. (1995). Perirhinal and postrhinal cortices of the rat: a review of the neuroanatomical literature and comparison with findings from the monkey brain. *Hippocampus* 5, 390-408.
- Calvert, G.A. (2001). Crossmodal processing in the human brain: insights from functional neuroimaging studies. *Cereb. Cortex* 11, 1110-1123.
- Calvert, G.A., Campbell, R., et Brammer, M.J. (2000). Evidence from functional magnetic resonance imaging of crossmodal binding in the human heteromodal cortex. *Curr. Biol.* 10, 649-657.
- Campi, K.L., Bales, K.L., Grunewald, R., et Krubitzer, L. (2010). Connections of auditory and visual cortex in the prairie vole (*Microtus ochrogaster*): evidence for multisensory processing in primary sensory areas. *Cereb. Cortex* 20, 89-108.
- Cappe, C., et Barone, P. (2005). Heteromodal connections supporting multisensory integration at low levels of cortical processing in the monkey. *Eur. J. Neurosci.* 22, 2886-2902.
- Carvell, G.E., et Simons, D.J. (1987). Thalamic and corticocortical connections of the second somatic sensory area of the mouse. *J Comp Neurol.* 265, 409-427.
- Caviness, V.S. (1975). Architectonic map of neocortex of the normal mouse. *J. Comp Neurol.* 164, 247-263.
- Cei, G. (1946). Ortogenesi parallela e degenerazione degli organi dello visto negli Spalacidi. *Monitore Zool. Ital.* 55, 69-88.

- Chabot, N., Charbonneau, V., Laramée, M.E., Tremblay, R., Boire, D., et Bronchti, G. (2008). Subcortical auditory input to the primary visual cortex in anophthalmic mice. *Neurosci. Lett.* 433, 129-134.
- Chabot, N., Robert, S., Tremblay, R., Miceli, D., Boire, D., et Bronchti, G. (2007). Audition differently activates the visual system in neonatally enucleated mice compared with anophthalmic mutants. *Eur. J. Neurosci.* 26, 2334-2348.
- Chase, H.B., et Chase, E.B. (1941). Studies on an anophthalmic strain of mice. I. Embryology of the eye region. *J. Morphol.* 68, 279-401.
- Cho, Y.H., et Jaffard, R. (1995). Spatial location learning in mice with ibotenate lesions of entorhinal cortex or subiculum. *Neurobiol. Learn. Mem.* 64, 285-290.
- Clancy, B., Darlington, R.B., et Finlay, B.L. (2001). Translating developmental time across mammalian species. *Neuroscience* 105, 7-17.
- Clarke, S., et Innocenti, G.M. (1990). Auditory neurons with transitory axons to visual areas form short permanent projections. *Eur. J. Neurosci.* 2(3), 227-242.
- Clavagnier, S., Falchier, A., et Kennedy, H. (2004). Long-distance feedback projections to area V1: implications for multisensory integration, spatial awareness, and visual consciousness. *Cogn Affect. Behav. Neurosci.* 4, 117-126.
- Cohen, L.G., Celnik, P., Pascual-Leone, A., Corwell, B., Falz, L., Dambrosia, J., Honda, M., Sadato, N., Gerloff, C., CATALA, M.D., et Hallett, M. (1997). Functional relevance of cross-modal plasticity in blind humans. *Nature* 389, 180-183.
- Cohen, L.G., Weeks, R.A., Sadato, N., Celnik, P., Ishii, K., et Hallett, M. (1999). Period of susceptibility for cross-modal plasticity in the blind. *Ann. Neurol.* 45, 451-460.
- Coogan, T.A., et Burkhalter, A. (1990). Conserved patterns of cortico-cortical connections define areal hierarchy in rat visual cortex. *Exp. Brain Res.* 80, 49-53.
- Coogan, T.A., et Burkhalter, A. (1993). Hierarchical organization of areas in rat visual cortex. *J. Neurosci.* 13, 3749-3772.
- Cooper, B.G., Manka, T.F., et Mizumori, S.J. (2001). Finding your way in the dark: the retrosplenial cortex contributes to spatial memory and navigation without visual cues. *Behav. Neurosci.* 115, 1012-1028.
- Crick, F.C., et Koch, C. (2005). What is the function of the claustrum? *Philos. Trans. R. Soc. Lond B Biol. Sci.* 360, 1271-1279.
- Cusick, C.G., Seltzer, B., Cola, M., et Griggs, E. (1995). Chemoarchitectonics and corticocortical terminations within the superior temporal sulcus of the rhesus monkey: evidence for subdivisions of superior temporal polysensory cortex. *J Comp Neurol.* 360, 513-535.

- Datiche, F., Luppi, P.H., et Cattarelli, M. (1995). Projection from nucleus reuniens thalami to piriform cortex: a tracing study in the rat. *Brain Res. Bull.* 38, 87-92.
- Deacon, T.W., Eichenbaum, H., Rosenberg, P., et Eckmann, K.W. (1983). Afferent connections of the perirhinal cortex in the rat. *J Comp Neurol.* 220, 168-190.
- Dehay, C., Kennedy, H., et Bullier, J. (1988). Characterization of transient cortical projections from auditory, somatosensory, and motor cortices to visual areas 17, 18, and 19 in the kitten. *J. Comp Neurol.* 272, 68-89.
- Donaldson, L., Hand, P.J., et Morrison, A.R. (1975). Cortical-thalamic relationships in the rat. *Exp. Neurol.* 47, 448-458.
- Doron, N., et Wollberg, Z. (1994). Cross-modal neuroplasticity in the blind mole rat *Spalax ehrenbergi*: a WGA-HRP tracing study. *Neuroreport* 5, 2697-2701.
- Doucet, M.E., Guillemot, J.P., Lassonde, M., Gagne, J.P., Leclerc, C., et Lepore, F. (2005). Blind subjects process auditory spectral cues more efficiently than sighted individuals. *Exp. Brain Res.* 160, 194-202.
- Drager, U.C. (1974). Autoradiography of tritiated proline and fucose transported transneuronally from the eye to the visual cortex in pigmented and albino mice. *Brain Res.* 82, 284-292.
- Drager, U.C. (1975). Receptive fields of single cells and topography in mouse visual cortex. *J Comp Neurol.* 160, 269-290.
- Driver, J., et Noesselt, T. (2008). Multisensory interplay reveals crossmodal influences on 'sensory-specific' brain regions, neural responses, and judgments. *Neuron* 57, 11-23.
- Druga, R. (1982). Claustro-neocortical connections in the cat and rat demonstrated by HRP tracing technique. *J Hirnforsch.* 23, 191-202.
- Dursteler, M.R., Blakemore, C., et Garey, L.J. (1979). Projections to the visual cortex in the golden hamster. *J. Comp Neurol.* 183, 185-204.
- Eacott, M.J., et Gaffan, E.A. (2005). The roles of perirhinal cortex, postrhinal cortex, and the fornix in memory for objects, contexts, and events in the rat. *Q. J Exp. Psychol. B* 58, 202-217.
- Eckert, M.A., Kamdar, N.V., Chang, C.E., Beckmann, C.F., Greicius, M.D., et Menon, V. (2008). A cross-modal system linking primary auditory and visual cortices: evidence from intrinsic fMRI connectivity analysis. *Hum. Brain Mapp.* 29, 848-857.
- Ennaceur, A., Neave, N., et Aggleton, J.P. (1997). Spontaneous object recognition and object location memory in rats: the effects of lesions in the cingulate cortices, the medial prefrontal cortex, the cingulum bundle and the fornix. *Exp. Brain Res.* 113, 509-519.

- Espinoza, S.G., et Thomas, H.C. (1983). Retinotopic organization of striate and extrastriate visual cortex in the hooded rat. *Brain Res.* 272, 137-144.
- Fabri, M., et Burton, H. (1991). Topography of connections between primary somatosensory cortex and posterior complex in rat: a multiple fluorescent tracer study. *Brain Res.* 538, 351-357.
- Falchier, A., Clavagnier, S., Barone, P., et Kennedy, H. (2002). Anatomical evidence of multimodal integration in primate striate cortex. *J. Neurosci.* 22, 5749-5759.
- Felleman, D.J., et Van Essen, D.C. (1991). Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb. Cortex* 1, 1-47.
- Foxe, J.J., Morocz, I.A., Murray, M.M., Higgins, B.A., Javitt, D.C., et Schroeder, C.E. (2000). Multisensory auditory-somatosensory interactions in early cortical processing revealed by high-density electrical mapping. *Brain Res. Cogn Brain Res.* 10, 77-83.
- Foxe, J.J., Wylie, G.R., Martinez, A., Schroeder, C.E., Javitt, D.C., Guilfoyle, D., Ritter, W., et Murray, M.M. (2002). Auditory-somatosensory multisensory processing in auditory association cortex: an fMRI study. *J. Neurophysiol.* 88, 540-543.
- Franklin, K.B.J., et Paxinos, G. (2007). *The mouse brain in stereotaxic coordinates* (San Diego: Academic Press).
- Furtak, S.C., Wei, S.M., Agster, K.L., et Burwell, R.D. (2007). Functional neuroanatomy of the parahippocampal region in the rat: the perirhinal and postrhinal cortices. *Hippocampus* 17, 709-722.
- Fuster, J.M., Bodner, M., et Kroger, J.K. (2000). Cross-modal and cross-temporal association in neurons of frontal cortex. *Nature* 405, 347-351.
- Garrett, B., Sorensen, J.C., et Slomianka, L. (1992). Fluoro-Gold tracing of zinc-containing afferent connections in the mouse visual cortices. *Anat. Embryol. (Berl)* 185, 451-459.
- Gauthier, M., Destrade, C., et Soumireu-Mourat, B. (1982). Late post-learning participation of entorhinal cortex in memory processes. *Brain Res.* 233, 255-264.
- Ghazanfar, A.A., Maier, J.X., Hoffman, K.L., et Logothetis, N.K. (2005). Multisensory integration of dynamic faces and voices in rhesus monkey auditory cortex. *J. Neurosci.* 25, 5004-5012.
- Ghazanfar, A.A., et Schroeder, C.E. (2006). Is neocortex essentially multisensory? *Trends Cogn Sci.* 10, 278-285.
- Giard, M.H., et Peronnet, F. (1999). Auditory-visual integration during multimodal object recognition in humans: a behavioral and electrophysiological study. *J. Cogn Neurosci.* 11, 473-490.

- Gielen, S.C., Schmidt, R.A., et Van den Heuvel, P.J. (1983). On the nature of intersensory facilitation of reaction time. *Percept. Psychophys.* 34, 161-168.
- Godement, P., Saillour, P., et Imbert, M. (1979). Thalamic afferents to the visual cortex in congenitally anophthalmic mice. *Neurosci. Lett.* 13, 271-278.
- Goldreich, D., et Kanics, I.M. (2003). Tactile acuity is enhanced in blindness. *J. Neurosci.* 23, 3439-3445.
- Goldring, J.E., Dorris, M.C., Corneil, B.D., Ballantyne, P.A., et Munoz, D.P. (1996). Combined eye-head gaze shifts to visual and auditory targets in humans. *Exp. Brain Res.* 111, 68-78.
- Gougoux, F., Lepore, F., Lassonde, M., Voss, P., Zatorre, R.J., et Belin, P. (2004). Neuropsychology: pitch discrimination in the early blind. *Nature* 430, 309.
- Grafton, S.T., Mazziotta, J.C., Presty, S., Friston, K.J., Frackowiak, R.S., et Phelps, M.E. (1992). Functional anatomy of human procedural learning determined with regional cerebral blood flow and PET. *J. Neurosci.* 12, 2542-2548.
- Grant, K.W., et Seitz, P.F. (2000). The use of visible speech cues for improving auditory detection of spoken sentences. *J. Acoust. Soc. Am.* 108, 1197-1208.
- Graziano, M.S., et Aflalo, T.N. (2007). Rethinking cortical organization: moving away from discrete areas arranged in hierarchies. *Neuroscientist* 13, 138-147.
- Guénard, H. (1996). *Physiologie Humaine* 2e ed. (Paris: Pradel).
- Guest, S., Catmur, C., Lloyd, D., et Spence, C. (2002). Audiotactile interactions in roughness perception. *Exp. Brain Res.* 146, 161-171.
- Guest, S., et Spence, C. (2003). What role does multisensory integration play in the visuotactile perception of texture? *Int. J. Psychophysiol.* 50, 63-80.
- Guillery, R.W. (1966). A study of Golgi preparations from the dorsal lateral geniculate nucleus of the adult cat. *J. Comp. Neurol.* 128, 21-50.
- Hackett, T.A., De La Mothe, L.A., Ulbert, I., Karmos, G., Smiley, J., et Schroeder, C.E. (2007). Multisensory convergence in auditory cortex, II. Thalamocortical connections of the caudal superior temporal plane. *J. Comp Neurol.* 502, 924-952.
- Hagan, J.J., Verheijck, E.E., Spigt, M.H., et Ruigt, G.S. (1992). Behavioural and electrophysiological studies of entorhinal cortex lesions in the rat. *Physiol. Behav.* 51, 255-266.
- Hall, A.J., et Lomber, S.G. (2008). Auditory cortex projections target the peripheral field representation of primary visual cortex. *Exp. Brain Res.* 190, 413-430.

- Heimer, L. (1968). Synaptic distribution of centripetal and centrifugal nerve fibres in the olfactory system of the rat. An experimental anatomical study. *J. Anat.* *103*, 413-432.
- Herkenham, M. (1980). Laminar organization of thalamic projections to the rat neocortex. *Science* *207*, 532-535.
- Hikosaka, K., Iwai, E., Saito, H., et Tanaka, K. (1988). Polysensory properties of neurons in the anterior bank of the caudal superior temporal sulcus of the macaque monkey. *J. Neurophysiol.* *60*, 1615-1637.
- Holtmaat, A., et Svoboda, K. (2009). Experience-dependent structural synaptic plasticity in the mammalian brain. *Nat. Rev. Neurosci.* *10*, 647-658.
- Hughes, H.C. (1977). Anatomical and neurobehavioral investigations concerning the thalamo-cortical organization of the rat's visual system. *J. Comp Neurol.* *175*, 311-336.
- Huttenlocher, P.R., de Courten, C., Garey, L.J., et Van der Loos, H. (1982). Synaptogenesis in human visual cortex--evidence for synapse elimination during normal development. *Neurosci. Lett.* *33*, 247-252.
- Illig, K.R. (2005). Projections from orbitofrontal cortex to anterior piriform cortex in the rat suggest a role in olfactory information processing. *J. Comp. Neurol.* *488*, 224-231.
- Innocenti, G.M., Berbel, P., et Clarke, S. (1988). Development of projections from auditory to visual areas in the cat. *J. Comp. Neurol.* *272*, 242-259.
- Insausti, R., Herrero, M.T., et Witter, M.P. (1997). Entorhinal cortex of the rat: cytoarchitectonic subdivisions and the origin and distribution of cortical efferents. *Hippocampus* *7*, 146-183.
- Izraeli, R., Koay, G., Lamish, M., Heicklen-Klein, A.J., Heffner, H.E., Heffner, R.S., et Wollberg, Z. (2002). Cross-modal neuroplasticity in neonatally enucleated hamsters: structure, electrophysiology and behaviour. *Eur. J. Neurosci.* *15*, 693-712.
- Jarrard, L.E. (1993). On the role of the hippocampus in learning and memory in the rat. *Behav. Neural Biol.* *60*, 9-26.
- Jenkins, I.H., Brooks, D.J., Nixon, P.D., Frackowiak, R.S., et Passingham, R.E. (1994). Motor sequence learning: a study with positron emission tomography. *J. Neurosci.* *14*, 3775-3790.
- Jiang, X., Johnson, R.R., et Burkhalter, A. (1993). Visualization of dendritic morphology of cortical projection neurons by retrograde axonal tracing. *J. Neurosci. Methods* *50*, 45-60.
- Johnson, D.M., Illig, K.R., Behan, M., et Haberly, L.B. (2000). New features of connectivity in piriform cortex visualized by intracellular injection of pyramidal cells

suggest that "primary" olfactory cortex functions like "association" cortex in other sensory systems. *J. Neurosci.* 20, 6974-6982.

Johnson, J.A., et Zatorre, R.J. (2006). Neural substrates for dividing and focusing attention between simultaneous auditory and visual events. *Neuroimage* 31, 1673-1681.

Jones, E.G., et Powell, T.P. (1970). An anatomical study of converging sensory pathways within the cerebral cortex of the monkey. *Brain* 93, 793-820.

Kaas, J.H., Krubitzer, L.A., et Johanson, K.L. (1989). Cortical connections of areas 17 (V-I) and 18 (V-II) of squirrels. *J. Comp. Neurol.* 281, 426-446.

Kahn, D.M., et Krubitzer, L. (2002). Massive cross-modal cortical plasticity and the emergence of a new cortical area in developmentally blind mammals. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 99, 11429-11434.

Kaiserman-Abramof, I.R., Graybiel, A.M., et Nauta, W.J. (1980). The thalamic projection to cortical area 17 in a congenitally anophthalmic mouse strain. *Neuroscience* 5, 41-52.

Karlen, S.J., Kahn, D.M., et Krubitzer, L. (2006). Early blindness results in abnormal corticocortical and thalamocortical connections. *Neuroscience* 142, 843-858.

Karni, A., Meyer, G., Jezzard, P., Adams, M.M., Turner, R., et Ungerleider, L.G. (1995). Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature* 377, 155-158.

Karni, A., Meyer, G., Rey-Hipolito, C., Jezzard, P., Adams, M.M., Turner, R., et Ungerleider, L.G. (1998). The acquisition of skilled motor performance: fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 95, 861-868.

Kayser, C., Petkov, C.I., Augath, M., et Logothetis, N.K. (2005). Integration of touch and sound in auditory cortex. *Neuron* 48, 373-384.

Kennedy, H., et Bullier, J. (1985). A double-labeling investigation of the afferent connectivity to cortical areas V1 and V2 of the macaque monkey. *J. Neurosci.* 5, 2815-2830.

Kerr, K.M., Agster, K.L., Furtak, S.C., et Burwell, R.D. (2007). Functional neuroanatomy of the parahippocampal region: the lateral and medial entorhinal areas. *Hippocampus* 17, 697-708.

Kobbert, C., Apps, R., Bechmann, I., Lanciego, J.L., Mey, J., et Thanos, S. (2000). Current concepts in neuroanatomical tracing. *Prog. Neurobiol.* 62, 327-351.

Kolb, B., et Tees, R.C. (1990). *The cerebral cortex of the rat* (Cambridge, MA: MIT Press).

- Kosel, K.C., Van Hoesen, G.W., et Rosene, D.L. (1983). A direct projection from the perirhinal cortex (area 35) to the subiculum in the rat. *Brain Res.* 269, 347-351.
- Kowianski, P., Dziewiatkowski, J., Berdel, B., Lipowska, M., et Morys, J. (1998). The corticoclaustal connections in the rat studied by means of the fluorescent retrograde axonal transport method. *Folia Morphol. (Warsz.)* 57, 85-92.
- Kowianski, P., Lipowska, M., et Morys, J. (1999). The piriform cortex and the endopiriform nucleus in the rat reveal generally similar pattern of connections. *Folia Morphol. (Warsz.)* 58, 9-19.
- Krettek, J.E., et Price, J.L. (1977). The cortical projections of the mediodorsal nucleus and adjacent thalamic nuclei in the rat. *J. Comp. Neurol.* 171, 157-191.
- Krieg, W.J.S. (1946). Connections of the cerebral cortex. I. The albino rat. A. Topography of cortical areas. *J. Comp. Neurol.* 84, 221-275.
- Kujala, T., Alho, K., Huotilainen, M., Ilmoniemi, R.J., Lehtokoski, A., Leinonen, A., Rinne, T., Salonen, O., Sinkkonen, J., Standertskjöld-Nordenstam, C.G., et Näätänen, R. (1997). Electrophysiological evidence for cross-modal plasticity in humans with early- and late-onset blindness. *Psychophysiology* 34, 213-216.
- Kujala, T., Alho, K., Kekoni, J., Hamalainen, H., Reinikainen, K., Salonen, O., Standertskjöld-Nordenstam, C.G., et Naatanen, R. (1995a). Auditory and somatosensory event-related brain potentials in early blind humans. *Exp. Brain Res.* 104, 519-526.
- Kujala, T., Alho, K., et Naatanen, R. (2000). Cross-modal reorganization of human cortical functions. *Trends Neurosci.* 23, 115-120.
- Kujala, T., Alho, K., Paavilainen, P., Summala, H., et Näätänen, R. (1992). Neural plasticity in processing of sound location by the early blind: An event-related potential study. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Evoked Potentials* 84, 469-472.
- Kujala, T., Huotilainen, M., Sinkkonen, J., Ahonen, A.I., Alho, K., Hamalainen, M.S., Ilmoniemi, R.J., Kajola, M., Knuutila, J.E., Lavikainen, J., et . (1995b). Visual cortex activation in blind humans during sound discrimination. *Neurosci. Lett.* 183, 143-146.
- Larsen, D.D., Luu, J.D., Burns, M.E., et Krubitzer, L. (2009). What are the Effects of Severe Visual Impairment on the Cortical Organization and Connectivity of Primary Visual Cortex? *Front. Neuroanat.* 3, 30.
- Laurienti, P.J., Burdette, J.H., Wallace, M.T., Yen, Y.F., Field, A.S., et Stein, B.E. (2002). Deactivation of sensory-specific cortex by cross-modal stimuli. *J. Cogn. Neurosci.* 14, 420-429.
- Le Houillier, J.F., Miceli, D., et Bronchti, G.. Development of the auditory to visual system connections in the brain of the postnatal ZRDCT/An anophthalmic mouse. *Society for Neuroscience Abstracts* 34, 839.15. 2004.

Leclerc, C., Saint-Amour, D., Lavoie, M.E., Lassonde, M., et Lepore, F. (2000). Brain functional reorganization in early blind humans revealed by auditory event-related potentials. *Neuroreport* 11, 545-550.

Lehmann, C., Herdener, M., Esposito, F., Hubl, D., di, S.F., Scheffler, K., Bach, D.R., Federspiel, A., Kretz, R., Dierks, T., et Seifritz, E. (2006). Differential patterns of multisensory interactions in core and belt areas of human auditory cortex. *Neuroimage* 31, 294-300.

Lessard, N., Pare, M., Lepore, F., et Lassonde, M. (1998). Early-blind human subjects localize sound sources better than sighted subjects. *Nature* 395, 278-280.

Liotti, M., Ryder, K., et Woldorff, M.G. (1998). Auditory attention in the congenitally blind: where, when and what gets reorganized? *Neuroreport* 9, 1007-1012.

Low, L.K., et Cheng, H.J. (2005). A little nip and tuck: axon refinement during development and axonal injury. *Curr. Opin. Neurobiol.* 15, 549-556.

Lu, S.M., et Lin, R.C. (1993). Thalamic afferents of the rat barrel cortex: a light- and electron-microscopic study using Phaseolus vulgaris leucoagglutinin as an anterograde tracer. *Somatosens. Mot. Res.* 10, 1-16.

Luethke, L.E., Krubitzer, L.A., et Kaas, J.H. (1988). Cortical connections of electrophysiologically and architectonically defined subdivisions of auditory cortex in squirrels. *J. Comp. Neurol.* 268, 181-203.

Luppi, P.H., Fort, P., et Jouviet, M. (1990). Iontophoretic application of unconjugated cholera toxin B subunit (CTb) combined with immunohistochemistry of neurochemical substances: a method for transmitter identification of retrogradely labeled neurons. *Brain Res.* 534, 209-224.

Luppi, P.H., Sakai, K., Salvert, D., Fort, P., et Jouviet, M. (1987). Peptidergic hypothalamic afferents to the cat nucleus raphe pallidus as revealed by a double immunostaining technique using unconjugated cholera toxin as a retrograde tracer. *Brain Res.* 402, 339-345.

Luskin, M.B., et Price, J.L. (1983). The topographic organization of associational fibers of the olfactory system in the rat, including centrifugal fibers to the olfactory bulb. *J. Comp. Neurol.* 216, 264-291.

MacLeod, A., et Summerfield, Q. (1987). Quantifying the contribution of vision to speech perception in noise. *Br. J. Audiol.* 21, 131-141.

Majak, K., Ronkko, S., Kemppainen, S., et Pitkanen, A. (2004). Projections from the amygdaloid complex to the piriform cortex: A PHA-L study in the rat. *J. Comp. Neurol.* 476, 414-428.

- Malach, R. (1989). Patterns of connections in rat visual cortex. *J. Neurosci.* 9(11), 3741-3752.
- Manjunath, N.K., Srinivas, R., Nirmala, K.S., Nagendra, H.R., Kumar, A., et Telles, S. (1998). Shorter latencies of components of middle latency auditory evoked potentials in congenitally blind compared to normal sighted subjects. *Int. J. Neurosci.* 95, 173-181.
- McDaniel, W.F., McDaniel, S.E., et Thomas, R.K. (1978). Thalamocortical projections to the temporal and parietal association cortices in the rat. *Neurosci. Lett.* 7, 121-125.
- McDonald, J.J., Teder-Salejarvi, W.A., et Hillyard, S.A. (2000). Involuntary orienting to sound improves visual perception. *Nature* 407, 906-908.
- Mendoza, J.E., et Foundas, A.L. (2008). The Cerebral Cortex. In *Clinical Neuroanatomy, A Neurobehavioral Approach*, Springer), pp. 271-499.
- Meredith, M.A., et Stein, B.E. (1983). Interactions among converging sensory inputs in the superior colliculus. *Science* 221, 389-391.
- Meredith, M.A., et Stein, B.E. (1986). Visual, auditory, and somatosensory convergence on cells in superior colliculus results in multisensory integration. *J. Neurophysiol.* 56, 640-662.
- Merzenich, M.M., Kaas, J.H., et Roth, G.L. (1976). Auditory cortex in the grey squirrel: tonotopic organization and architectonic fields. *J. Comp. Neurol.* 166, 387-401.
- Miller, M.W., et Vogt, B.A. (1984). Direct connections of rat visual cortex with sensory, motor, and association cortices. *J. Comp. Neurol.* 226, 184-202.
- Mogilner, A., Grossman, J.A.I., Ribary, U., Joliot, M., Volkmann, J., Rapaport, D., Beasley, R.W., et Llinás, R.R. (1993). Somatosensory cortical plasticity in adult humans revealed by magnetoencephalography. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 3593-3597.
- Molholm, S., Ritter, W., Murray, M.M., Javitt, D.C., Schroeder, C.E., et Foxe, J.J. (2002). Multisensory auditory-visual interactions during early sensory processing in humans: a high-density electrical mapping study. *Brain Res. Cogn. Brain Res.* 14, 115-128.
- Montero, V.M. (1973). Evoked responses in the rat's visual cortex to contralateral, ipsilateral and restricted photic stimulation. *Brain Res.* 53, 192-196.
- Montero, V.M. (1993). Retinotopy of cortical connections between the striate cortex and extrastriate visual areas in the rat. *Exp. Brain Res.* 94, 1-15.
- Montero, V.M., Bravo, H., et Fernandez, V. (1973a). Striate-peristriate cortico-cortical connections in the albino and gray rat. *Brain Res.* 53, 202-207.

- Montero, V.M., Rojas, A., et Torrealba, F. (1973b). Retinotopic organization of striate and peristriate visual cortex in the albino rat. *Brain Res.* 53, 197-201.
- Morys, J., et Sloniewski, P. (1986). Projections of the claustrum to some areas of the neocortex in the rat--an HRP study. *Folia Morphol. (Warsz.)* 45, 175-181.
- Murray, E.A., Graham, K.S., et Gaffan, D. (2005a). Perirhinal cortex and its neighbours in the medial temporal lobe: contributions to memory and perception. *Q. J Exp. Psychol. B* 58, 378-396.
- Murray, E.A., et Richmond, B.J. (2001). Role of perirhinal cortex in object perception, memory, and associations. *Curr. Opin. Neurobiol.* 11, 188-193.
- Murray, M.M., Molholm, S., Michel, C.M., Heslenfeld, D.J., Ritter, W., Javitt, D.C., Schroeder, C.E., et Foxe, J.J. (2005b). Grabbing your ear: rapid auditory-somatosensory multisensory interactions in low-level sensory cortices are not constrained by stimulus alignment. *Cereb. Cortex* 15, 963-974.
- Negyessy, L., Gal, V., Farkas, T., et Toldi, J. (2000). Cross-modal plasticity of the corticothalamic circuits in rats enucleated on the first postnatal day. *Eur. J. Neurosci.* 12, 1654-1668.
- Niemeyer, W., et Starlinger, I. (1981a). Do the blind hear better? Investigations on auditory processing in congenital or early acquired blindness. I. Peripheral functions. *Audiology* 20, 503-509.
- Niemeyer, W., et Starlinger, I. (1981b). Do the blind hear better? Investigations on auditory processing in congenital or early acquired blindness. II. Central functions. *Audiology* 20, 510-515.
- Nieuwenhuys, R., Voogd, J., et van Huijzen, C. (2008). Telencephalon: Neocortex. In *The Human Central Nervous System*, Springer, ed. pp. 491-679.
- Nir, Y., Hasson, U., Levy, I., Yeshurun, Y., et Malach, R. (2006). Widespread functional connectivity and fMRI fluctuations in human visual cortex in the absence of visual stimulation. *Neuroimage* 30, 1313-1324.
- Nothias, F., Peschanski, M., et Besson, J.M. (1988). Somatotopic reciprocal connections between the somatosensory cortex and the thalamic Po nucleus in the rat. *Brain Res.* 447, 169-174.
- Olavarria, J., Mignano, L.R., et Van Sluyters, R.C. (1982). Pattern of extrastriate visual areas connecting reciprocally with striate cortex in the mouse. *Exp. Neurol.* 78, 775-779.
- Olavarria, J., et Montero, V.M. (1984). Relation of callosal and striate-extrastriate cortical connections in the rat: morphological definition of extrastriate visual areas. *Exp. Brain Res.* 54, 240-252.

- Olavarria, J., et Montero, V.M. (1989). Organization of visual cortex in the mouse revealed by correlating callosal and striate-extrastriate connections. *Vis. Neurosci.* 3, 59-69.
- Oztas, E. (2003). Neuronal tracing. *Neuroanatomy* 2, 2-5.
- Paperna, T., et Malach, R. (1991). Patterns of sensory intermodality relationships in the cerebral cortex of the rat. *J. Comp. Neurol.* 308, 432-456.
- Pascual-Leone, A., Amedi, A., Fregni, F., et Merabet, L.B. (2005). The plastic human brain cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 28, 377-401.
- Pascual-Leone, A., et Hamilton, R. (2001). The metamodal organization of the brain. *Prog. Brain Res.* 134, 427-445.
- Pascual-Leone, A., et Torres, F. (1993). Plasticity of the sensorimotor cortex representation of the reading finger in Braille readers. *Brain* 116, 39-52.
- Paxinos, G.E., et Franklin, K.B.J. (2001). The mouse brain in stereotaxic coordinates, 2nd edition (San Diego: Academic Press).
- Paxinos, G.E., et Watson, C. (1986). The rat brain in stereotaxic coordinates (San Diego: Academic Press).
- Piché, M., Robert, S., Miceli, D., et Bronchti, G. (2004). Environmental enrichment enhances auditory takeover of the occipital cortex in anophthalmic mice. *Eur. J. Neurosci.* 20, 3463-3472.
- Reep, R.L., Chandler, H.C., King, V., et Corwin, J.V. (1994). Rat posterior parietal cortex: topography of corticocortical and thalamic connections. *Exp. Brain Res.* 100, 67-84.
- Reiner, A., Veenman, C.L., Medina, L., Jiao, Y., Del Mar, N., et Honig, M.G. (2000). Pathway tracing using biotinylated dextran amines. *J. Neurosci. Methods* 103, 23-37.
- Rockland, K.S., et Ojima, H. (2003). Multisensory convergence in calcarine visual areas in macaque monkey. *Int. J. Psychophysiol.* 50, 19-26.
- Rockland, K.S., et Van Hoesen, G.W. (1994). Direct temporal-occipital feedback connections to striate cortex (V1) in the macaque monkey. *Cereb. Cortex* 4, 300-313.
- Roder, B., Teder-Salejarvi, W., Sterr, A., Rosler, F., Hillyard, S.A., et Neville, H.J. (1999). Improved auditory spatial tuning in blind humans. *Nature* 400, 162-166.
- Rosa, M.G.P., et Krubitzer, L.A. (1999). The evolution of visual cortex: where is V2? *Trends Neurosci.* 22, 242-248.
- Rose, M. (1929). Cytoarchitektonischer Atlas der Grosshirnrinde der Maus. *J. Psychol. Neurol.* 40, 1-51.

- Rumberger, A., Tyler, C.J., et Lund, J.S. (2001). Intra- and inter-areal connections between the primary visual cortex V1 and the area immediately surrounding V1 in the rat. *Neuroscience* 102, 35-52.
- Ryugo, D.K., Ryugo, R., Globus, A., et Killackey, H.P. (1975). Increased spine density in auditory cortex following visual or somatic deafferentiation. *Brain Res.* 90, 143-146.
- Sadato, N., Okada, T., Honda, M., et Yonekura, Y. (2002). Critical period for cross-modal plasticity in blind humans: a functional MRI study. *Neuroimage* 16, 389-400.
- Sadato, N., Okada, T., Kubota, K., et Yonekura, Y. (2004). Tactile discrimination activates the visual cortex of the recently blind naive to Braille: a functional magnetic resonance imaging study in humans. *Neurosci. Lett.* 359, 49-52.
- Sadato, N., Pascual-Leone, A., Grafman, J., Ibanez, V., Deiber, M.P., Dold, G., et Hallett, M. (1996). Activation of the primary visual cortex by Braille reading in blind subjects. *Nature* 380, 526-528.
- Sale, A., Berardi, N., et Maffei, L. (2009). Enrich the environment to empower the brain. *Trends Neurosci.* 32, 233-239.
- Sally, S.L., et Kelly, J.B. (1988). Organization of auditory cortex in the albino rat: sound frequency. *J. Neurophysiol.* 59, 1627-1638.
- Sanchez-Vives, M.V., Nowak, L.G., Descalzo, V.F., Garcia-Velasco, J.V., Gallego, R., et Berbel, P. (2006). Crossmodal audio-visual interactions in the primary visual cortex of the visually deprived cat: a physiological and anatomical study. *Prog. Brain Res.* 155, 287-311.
- Sawchenko, P.E., et Gerfen, G.R. (1985). Plant lectins and bacterial toxins as tools for tracing neuronal connections. *Trends Neurosci.* 8, 378-384.
- Schroeder, C.E., et Foxe, J. (2005). Multisensory contributions to low-level, 'unisensory' processing. *Curr. Opin. Neurobiol.* 15, 454-458.
- Schroeder, C.E., et Foxe, J.J. (2002). The timing and laminar profile of converging inputs to multisensory areas of the macaque neocortex. *Brain Res. Cogn. Brain Res.* 14, 187-198.
- Schroeder, C.E., Lindsley, R.W., Specht, C., Marcovici, A., Smiley, J.F., et Javitt, D.C. (2001). Somatosensory input to auditory association cortex in the macaque monkey. *J. Neurophysiol.* 85, 1322-1327.
- Schroeder, C.E., Smiley, J., Fu, K.G., McGinnis, T., O'Connell, M.N., et Hackett, T.A. (2003). Anatomical mechanisms and functional implications of multisensory convergence in early cortical processing. *Int. J. Psychophysiol.* 50, 5-17.

- Schuett, S., Bonhoeffer, T., et Hubener, M. (2002). Mapping retinotopic structure in mouse visual cortex with optical imaging. *J. Neurosci.* 22, 6549-6559.
- Schwartz, J.L., Berthommier, F., et Savariaux, C. (2004). Seeing to hear better: evidence for early audio-visual interactions in speech identification. *Cognition* 93, B69-B78.
- Seitz, R.J., Roland, E., Bohm, C., Greitz, T., et Stone-Elander, S. (1990). Motor learning in man: a positron emission tomographic study. *Neuroreport* 1, 57-60.
- Senkowski, D., Talsma, D., Grigutsch, M., Herrmann, C.S., et Woldorff, M.G. (2007). Good times for multisensory integration: Effects of the precision of temporal synchrony as revealed by gamma-band oscillations. *Neuropsychologia* 45, 561-571.
- Sherman, S.M., et Guillery, R.W. (2006). Exploring the thalamus and its role in cortical function (London: MIT press), p. -508.
- Shibata, H. (1998). Organization of projections of rat retrosplenial cortex to the anterior thalamic nuclei. *Eur. J. Neurosci.* 10, 3210-3219.
- Shibata, H. (2000). Organization of retrosplenial cortical projections to the laterodorsal thalamic nucleus in the rat. *Neurosci. Res.* 38, 303-311.
- Shibata, H., Kondo, S., et Naito, J. (2004). Organization of retrosplenial cortical projections to the anterior cingulate, motor, and prefrontal cortices in the rat. *Neurosci. Res.* 49, 1-11.
- Shibata, H., et Naito, J. (2005). Organization of anterior cingulate and frontal cortical projections to the anterior and laterodorsal thalamic nuclei in the rat. *Brain Res.* 1059, 93-103.
- Shibata, H., et Naito, J. (2008). Organization of anterior cingulate and frontal cortical projections to the retrosplenial cortex in the rat. *J. Comp. Neurol.* 506, 30-45.
- Sloniewski, P., et Pilgrim, C. (1984). Claustro-neocortical connections in the rat as demonstrated by retrograde tracing with Lucifer yellow. *Neurosci. Lett.* 49, 29-32.
- Sloniewski, P., Usunoff, K.G., et Pilgrim, C. (1985). Efferent connections of the claustrum to the posterior thalamic and pretectal region in the rat. *Neurosci. Lett.* 60, 195-199.
- Sloniewski, P., Usunoff, K.G., et Pilgrim, C. (1986a). Diencephalic and mesencephalic afferents of the rat claustrum. *Anat. Embryol. (Berl)* 173, 401-411.
- Sloniewski, P., Usunoff, K.G., et Pilgrim, C. (1986b). Retrograde transport of fluorescent tracers reveals extensive ipsi- and contralateral claustrorocortical connections in the rat. *J. Comp. Neurol.* 246, 467-477.

- Sperdin, H.F., Cappe, C., Foxe, J.J., et Murray, M.M. (2009). Early, low-level auditory-somatosensory multisensory interactions impact reaction time speed. *Front. Integr. Neurosci.* 3, 2.
- Sripanidkulchai, K., et Wyss, J.M. (1986). Thalamic projections to retrosplenial cortex in the rat. *J. Comp. Neurol.* 254, 143-165.
- Stein, B.E. (1998). Neural mechanisms for synthesizing sensory information and producing adaptive behaviors. *Exp. Brain Res.* 123, 124-135.
- Stein, B.E., et Stanford, T.R. (2008). Multisensory integration: current issues from the perspective of the single neuron. *Nat. Rev. Neurosci.* 9, 255-266.
- Stiebler, I. (1987). A distinct ultrasound-processing area in the auditory cortex of the mouse. *Naturwiss.* 74, 96-97.
- Stiebler, I., Neulist, R., Fichtel, I., et Ehret, G. (1997). The auditory cortex of the house mouse: left-right differences, tonotopic organization and quantitative analysis of frequency representation. *J. Comp. Physiol. A* 181, 559-571.
- Stoeckel, K., Schwab, M., et Thoenen, H. (1977). Role of gangliosides in the uptake and retrograde axonal transport of cholera and tetanus toxin as compared to nerve growth factor and wheat germ agglutinin. *Brain Res.* 132, 273-285.
- Sugihara, T., Diltz, M.D., Averbeck, B.B., et Romanski, L.M. (2006). Integration of auditory and visual communication information in the primate ventrolateral prefrontal cortex. *J. Neurosci.* 26, 11138-11147.
- Suzuki, W.A. (1996). The anatomy, physiology and functions of the perirhinal cortex. *Curr. Opin. Neurobiol.* 6, 179-186.
- Teixeira, C.M., Pomedli, S.R., Maei, H.R., Kee, N., et Frankland, P.W. (2006). Involvement of the anterior cingulate cortex in the expression of remote spatial memory. *J. Neurosci.* 26, 7555-7564.
- Thomas, H.C., et Espinoza, S.G. (1987). Relationships between interhemispheric cortical connections and visual areas in hooded rats. *Brain Res.* 417, 214-224.
- Tucker, P., Laemle, L., Munson, A., Kanekar, S., Oliver, E.R., Brown, N., Schlecht, H., Vetter, M., et Glaser, T. (2001). The eyeless mouse mutation (*ey1*) removes an alternative start codon from the *Rx/rax* homeobox gene. *Genesis* 31, 43-53.
- Uylings, H.B., Groenewegen, H.J., et Kolb, B. (2003). Do rats have a prefrontal cortex? *Behav. Brain Res.* 146, 3-17.
- Valenstein, E., Bowers, D., Verfaellie, M., Heilman, K.M., Day, A., et Watson, R.T. (1987). Retrosplenial amnesia. *Brain* 110 (Pt 6), 1631-1646.

- Valverde, F. (1968). Structural changes in the area striata of the mouse after enucleation. *Exp. Brain Res.* *5*, 274-292.
- Van Boven, R.W., Hamilton, R.H., Kauffman, T., Keenan, J.P., et Pascual-Leone, A. (2000). Tactile spatial resolution in blind braille readers. *Neurology* *54*, 2230-2236.
- Van Brussel, L., Gerits, A., et Arckens, L. (2009). Identification and localization of functional subdivisions in the visual cortex of the adult mouse. *J. Comp. Neurol.* *514*, 107-116.
- Van De Werd, H.J., Rajkowska, G., Evers, P., et Uylings, H.B. (2010). Cytoarchitectonic and chemoarchitectonic characterization of the prefrontal cortical areas in the mouse. *Brain Struct. Funct.* *214*, 339-353.
- Van der Gucht, E., Hof, P.R., Van, B.L., Burnat, K., et Arckens, L. (2007). Neurofilament protein and neuronal activity markers define regional architectonic parcellation in the mouse visual cortex. *Cereb. Cortex* *17*, 2805-2819.
- Vann, S.D., Aggleton, J.P., et Maguire, E.A. (2009). What does the retrosplenial cortex do? *Nat. Rev. Neurosci.* *10*, 792-802.
- Vaudano, E., Legg, C.R., et Glickstein, M. (1991). Afferent and Efferent Connections of Temporal Association Cortex in the Rat: A Horseradish Peroxidase Study. *Eur. J. Neurosci.* *3*, 317-330.
- Veenman, C.L., Reiner, A., et Honig, M.G. (1992). Biotinylated dextran amine as an anterograde tracer for single- and double-labeling studies. *J. Neurosci. Methods* *41*, 239-254.
- Veraart, C., De Volder, A.G., Wanet-Defalque, M.C., Bol, A., Michel, Ch., et Goffinet, A.M. (1990). Glucose utilization in human visual cortex is abnormally elevated in blindness of early onset but decreased in blindness of late onset. *Brain Res.* *510*, 115-121.
- Vercelli, A., Repici, M., Garbossa, D., et Grimaldi, A. (2000). Recent techniques for tracing pathways in the central nervous system of developing and adult mammals. *Brain Res. Bull.* *51*, 11-28.
- Vezoli, J., Falchier, A., Jouve, B., Knoblauch, K., Young, M., et Kennedy, H. (2004). Quantitative analysis of connectivity in the visual cortex: extracting function from structure. *Neuroscientist* *10*, 476-482.
- Vogt, B.A., et Miller, M.W. (1983). Cortical connections between rat cingulate cortex and visual, motor, and postsubicular cortices. *J. Comp. Neurol.* *216*, 192-210.
- Voss, P., Gougoux, F., Lassonde, M., Zatorre, R.J., et Lepore, F. (2006). A positron emission tomography study during auditory localization by late-onset blind individuals. *Neuroreport* *17*, 383-388.

- Voss, P., Gougoux, F., Zatorre, R.J., Lassonde, M., et Lepore, F. (2008). Differential occipital responses in early- and late-blind individuals during a sound-source discrimination task. *Neuroimage* 40, 746-758.
- Voss, P., Lassonde, M., Gougoux, F., Fortin, M., Guillemot, J.P., et Lepore, F. (2004). Early- and Late-Onset Blind Individuals Show Supra-Normal Auditory Abilities in Far-Space. *Curr. Biol.* 14, 1734-1738.
- Vroomen, J., et de, G.B. (2000). Sound enhances visual perception: cross-modal effects of auditory organization on vision. *J Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 26, 1583-1590.
- Wagor, E., Mangini, N.J., et Pearlman, A.L. (1980). Retinotopic organization of striate and extrastriate visual cortex in the mouse. *J. Comp. Neurol.* 193, 187-202.
- Wallace, M.T., Ramachandran, R., et Stein, B.E. (2004). A revised view of sensory cortical parcellation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 101, 2167-2172.
- Wang, Q., et Burkhalter, A. (2007). Area map of mouse visual cortex. *J. Comp. Neurol.* 502, 339-357.
- Wang, Y., Celebrini, S., Trotter, Y., et Barone, P. (2008). Visuo-auditory interactions in the primary visual cortex of the behaving monkey: electrophysiological evidence. *BMC. Neurosci.* 9, 79.
- Warburton, E.C., Aggleton, J.P., et Muir, J.L. (1998). Comparing the effects of selective cingulate cortex lesions and cingulum bundle lesions on water maze performance by rats. *Eur. J. Neurosci.* 10, 622-634.
- Weeks, R., Horwitz, B., Aziz-Sultan, A., Tian, B., Wessinger, C.M., Cohen, L.G., Hallett, M., et Rauschecker, J.P. (2000). A positron emission tomographic study of auditory localization in the congenitally blind. *J. Neurosci.* 20, 2664-2672.
- Weinberger, N.M. (2004). Specific long-term memory traces in primary auditory cortex. *Nat. Rev. Neurosci.* 5, 279-290.
- Wilson, D.A., et Stevenson, R.J. (2003). The fundamental role of memory in olfactory perception. *Trends Neurosci.* 26, 243-247.
- Winer, J.A., et Larue, D.T. (1987). Patterns of reciprocity in auditory thalamocortical and corticothalamic connections: study with horseradish peroxidase and autoradiographic methods in the rat medial geniculate body. *J. Comp. Neurol.* 257, 282-315.
- Wittenberg, G.F., Werhahn, K.J., Wassermann, E.M., Herscovitch, P., et Cohen, L.G. (2004). Functional connectivity between somatosensory and visual cortex in early blind humans. *Eur. J. Neurosci.* 20, 1923-1927.

Yamahachi, H., Marik, S.A., McManus, J.N., Denk, W., et Gilbert, C.D. (2009). Rapid axonal sprouting and pruning accompany functional reorganization in primary visual cortex. *Neuron* 64, 719-729.

Zielinski, B.S., et Hendrickson, A.E. (1992). Development of synapses in macaque monkey striate cortex. *Vis. Neurosci.* 8, 491-504.

Zilles, K. (1986). The cortex of the rat. A stereotaxic atlas (Heidelberg: Springer-Verlag).

Zilles, K. (1990). Anatomy of the neocortex: cytoarchitecture and myeloarchitecture. In *The cerebral cortex of the rat*, B. Kolb, and R.C. Tees, eds. (Cambridge, Massachusetts: The MIT Press), pp. 77-112.

Zilles, K., et Amunts, K. (2010). Centenary of Brodmann's map--conception and fate. *Nat. Rev. Neurosci.* 11, 139-145.

Zilles, K., Wree, A., Schleicher, A., et Divac, I. (1984). The monocular and binocular subfields of the rat's primary visual cortex: a quantitative morphological approach. *J. Comp. Neurol.* 226, 391-402.

ANNEXES

ANNEXE A

Protocole de révélation du DBA

- 1- Rincer 3 x 10 min dans PB 0,1M pH 7.4
- 2- Incuber 45 minutes dans solution composée à 70% de Méthanol, 29.5% de H₂O et à 0.5% de H₂O₂ 30% :

Pour 300 ml : 210 ml de méthanol

88,5 ml de H₂O distillé

1,5ml de H₂O₂ 33%

- 3- Rincer 3 x 20 minutes dans TBS-Tx (0.05M Tris; 0.9% NaCl; 0.5% Triton, pH 8.0)
- 4- Incuber dans Kit ABC à température pièce pendant 1h30. Préparer 30 minutes avant l'incubation pour permettre la formation du complexe avidine-biotine-peroxydase.

Pour 48 puits : 24,7 ml TBS-Tx

150 µl Solution A

150 µl Solution B

Récupérer la solution ABC et faire une dilution de 1 : 1 si la prochaine utilisation est dans 1 semaine ou moins.

- 5- Rincer 3 x 20 minutes dans TBS (TB 0.05M; 0.9% NaCl, pH 8.0)
- 6- Pré-incuber 30 minutes dans TB-nickel ammonium (TB 0.05M; nickel ammonium sulfate 0.4%, pH 8.0)
- 7- Pré-incuber 10 minutes dans TB-nickel ammonium contenant 150mg/l de DAB
- 8- Ajouter 200 μ l/l de H₂O₂ 30% et laisser de 10 à 20 minutes
- 9- Rincer 3 x 5 minutes dans TB 0.05M
- 10- Placer dans PB 0.01M avant de monter
- 11- Monter sur lames gélatinées, laisser sécher 1 nuit à température pièce, déshydrater et couvrir

ANNEXE B**Protocole de révélation de la CTb**1^{ière} Journée :

1- Rincer 3 x 10 min dans PBS 0,01 M

2- Incuber 2 x 20 min dans une solution de méthanol

Pour 300 mL : 210 mL de méthanol

88,5 mL de H₂O distillée

1,5 mL de H₂O₂ 33%

3- Rincer 3 x 10 min dans PBS 0,01 M

4- Incuber 2 hrs dans PBS-Tx avec 5% NDS

Pour 24 puits : 11,4 mL PBS-Tx

0,6 mL NDS

5- Incuber 2 jrs dans l'Ac pri (Goat anti-CTb), 1% NDS dans PBS-Tx

Pour 24 puits : 12 mL PBS-Tx

120 µL NDS

0,3 µL Ac pri (1 : 40 000)

2^e Journée :

6- Rincer 4 x 5 min dans PBS-Tx

7- Incuber 2 hrs dans l'Ac sec (Donkey anti-Goat), 1% NDS dans PBS-Tx

Pour 24 puits : 12 mL PBS-Tx

120 μ L NDS

24 μ L Ac sec (1 : 500)

8- Rincer 4 x 10 min dans TBS-Tx

9- Incuber dans Kit ABC à température pièce pendant 1h30. Préparer 30 min avant incubation pour permettre la formation du complexe avidine-biotine-peroxydase.

Pour 24 puits : 12,35 mL TBS-Tx

75 μ L réactif A

75 μ L réactif B

10- Rincer 4 x 10 min dans TBS

11- Pré-incuber 10 min dans TBS contenant 150 mg/L de DAB

12- Ajouter 150 μ L / L de H₂O₂ 30% et laisser environ 10 min

13- Rincer 3 x 5 min dans TB 0,05 M

14- Monter les coupes sur lames gélatinées dans PB 0,01 M